

Proyecto Fin de Máster

*Optimización de imágenes PET en estudios
con ^{124}I para estudios de
farmacocinética/farmacodinámica*

Pamplona, 2014

Autor: Nuria Miguel Zamora

Tutores: Joaquín Sevilla

Elena Prieto

Josep Martí

Máster de Ingeniería Biomédica

Universidad Pública de Navarra

Resumen

Antecedentes

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica dentro de la Medicina Nuclear que permite obtener imágenes médicas funcionales con una buena resolución espacial y calidad de imagen.

Una de las aplicaciones más importantes de PET es la realización de estudios de biodistribución de radiofármacos para una determinada terapia, antes de ser administrados en actividades terapéuticas. La técnica consiste en marcar con algún isótopo emisor de positrones dicho fármaco y realizar un estudio PET que permita estudiar su biodistribución. En este tipo de estudios es importante realizar una estimación dosimétrica del procedimiento.

En este trabajo se estudia la optimización de la calidad de las imágenes PET obtenidas para el isótopo ^{124}I , el cual se utiliza para dosimetría, en tratamientos con ^{131}I en enfermedades como cáncer diferenciado de tiroides (CDT), cáncer linfático (dosimetría en médula ósea) o cuello y cabeza.

Objetivos

El primer objetivo es verificar la calibración de los equipos de Medicina Nuclear para medir I-124:

- *Activímetros de Medicina Nuclear*
- *Contados de pozo para muestras de sangre*
- *Tomógrafo PET mCT*

El segundo objetivo es optimizar la calidad de imágenes PET obtenidas a partir de la radiación del ^{124}I .

Material y Métodos

A lo largo del estudio, se han llevado a cabo varias medidas de ^{124}I , en diferentes geometrías (vial, jeringa, tubo de sangre y maniquí) en cada equipo de Medicina Nuclear, con el objetivo de comprobar la calibración en todos ellos.

La caracterización del tomógrafo PET para ^{124}I se realiza mediante las pruebas de sensibilidad y calidad de imagen, según las recomendaciones NEMA para el control de calidad de PET, comparando los resultados con estudios de emisores de positrones convencionales como el ^{18}F . La verificación de la calibración de los tomógrafos del departamento para el isótopo ^{124}I se realiza mediante la medición del parámetro SUV.

El proceso de optimización de calidad de imagen para estudios con ^{124}I se realiza mediante el análisis visual y cuantitativo de varias adquisiciones, empleando distintos algoritmos de reconstrucción y tiempos de adquisición, en diferentes relaciones de contraste.

Este estudio contiene los resultados de la calibración cruzada de los equipos de Medicina Nuclear utilizados para medir ^{124}I : activímetros del departamento, contador de pozo para muestras de sangre y tomógrafos PET Biograph Duo y Biograph mCT.

Resultados

Los resultados de la calibración cruzada realizada para ^{124}I en los equipos del departamento desvelan:

- Activímetros: Dependencia de las medidas de actividad según la geometría del envase que contiene la muestra, así como la desviación de medida de actividad existente entre el activímetro con calibración de fábrica*
- Contador de Pozo y Sonda de Captación Tiroidea: Mayor eficiencia geométrica del contador de pozo y obtención de las eficiencias por ventana.*
- Desviación del SUV entre los equipos del departamento.*

La optimización de calidad de imagen PET con ^{124}I se ha realizado para diferentes contrastes, variando los algoritmos de reconstrucción empleados y el tiempo de adquisición. El análisis visual y cuantitativo indica que el algoritmo PSF + TOF consigue los mejores resultados para un tiempo de adquisición constante. Una vez seleccionado, se demuestra que la baja emisión de positrones del ^{124}I no necesita ser compensado en un factor 4, pudiendo asumirse tiempos de 6 minutos de adquisición, con una visualización aceptable de las esferas de mayor tamaño.

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin la dedicación y el apoyo que tanto Elena como Josep me han transmitido durante la realización de este proyecto y posteriormente durante la redacción del mismo. Colaborar con ellos dentro del departamento de Medicina Nuclear en la Clínica Universitaria ha sido para mí una suerte inmensa y probablemente la experiencia más enriquecedora dentro del máster. Muchísimas gracias a los dos.

No quiero olvidarme de Joaquín Sevilla, por su accesibilidad y ayuda para resolver todos los trámites dentro de la Universidad durante la realización de este proyecto.

Por último, quiero agradecer la paciencia y apoyo de todos los que sé que están a mi lado, y lo han estado como siempre, también durante la realización de este máster.

Índice

1.	INTRODUCCIÓN	9
1.1	MEDICINA NUCLEAR	10
1.2	ISÓTOPOS CONVENCIONALES EN IMAGEN DE MEDICINA NUCLEAR	11
1.2.1	<i>Características.....</i>	11
1.2.2	<i>Esquemas de desintegración de los isótopos comunes en Imagen de Medicina Nuclear</i>	12
1.3	DETECTORES DE MEDICINA NUCLEAR	14
1.3.1	<i>Activímetro.....</i>	14
1.3.2	<i>Contador de Pozo.....</i>	16
1.3.3	<i>Sonda de Captación Tiroidea (Unidad Funcional)</i>	18
1.4	SISTEMA DE IMAGEN.....	20
1.4.1	<i>Fundamentos de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).....</i>	20
1.4.2	<i>Tipos de Reconstrucción.....</i>	25
1.5	ESTUDIOS DE DOSIMETRÍA.....	30
1.5.1	<i>Aplicación clínica en el Cáncer Diferenciado de Tiroides.....</i>	31
2.	OBJETIVOS.....	34
3.	EL IODO 124 Y LA CALIBRACIÓN DE LOS EQUIPOS PARA LA MEDIDA	37
3.1	DESCRIPCIÓN DEL ISÓTOPO I-124.....	38
3.1.1	<i>Producción.....</i>	38
3.1.2	<i>Caracterización</i>	39
3.2	ESPECTRO DE ENERGÍA DE LOS FOTONES	43
3.2.1	<i>Espectro de energía a través del contador de pozo</i>	43
3.2.2	<i>Espectro de energía de la sonda funcional.....</i>	44
3.2.3	<i>Comparación de los espectros medidos</i>	45
3.3	CALIBRACIÓN CRUZADA PARA ¹²⁴ I DE LA INSTRUMENTACIÓN DE MEDICINA NUCLEAR.....	47
3.3.1	<i>Propósito</i>	47
3.3.2	<i>Materiales, equipos e instrumentación.....</i>	47
3.3.3	<i>Procedimiento</i>	53
3.3.4	<i>Análisis de resultados.....</i>	53
4.	CONTROL DE CALIDAD NEMA. PRUEBA DE SENSIBILIDAD.....	64
4.1	CONTROL DE CALIDAD.....	65
4.1.1	<i>Pruebas de control de calidad.....</i>	65
4.1.2	<i>Protocolo NEMA: Estándar NU2-2007</i>	67
4.2	PRUEBA DE SENSIBILIDAD SEGÚN NEMA NU2-2007 PARA ¹²⁴ I	67
4.2.1	<i>Definición de sensibilidad.....</i>	67

4.2.2	<i>Procedimiento</i>	68
4.2.3	<i>Resultados</i>	69
5.	OPTIMIZACIÓN DE CALIDAD DE IMAGEN PET CON ¹²⁴I EN EL TOMÓGRAFO MCT	75
5.1	PROPÓSITO DE LA PRUEBA	76
5.2	DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA	76
5.2.1	<i>Descripción del maniquí</i>	77
5.2.2	<i>Preparación de dosis de jeringas por contraste</i>	77
5.2.3	<i>Preparación del maniquí</i>	79
5.3	OPTIMIZACIÓN DE CALIDAD DE IMAGEN	81
5.3.1	<i>Estrategia de optimización</i>	81
5.3.2	<i>Tipos de reconstrucción y parámetros de entrada empleados</i>	81
5.3.3	<i>Cálculo de los tiempos de adquisición del estudio</i>	81
5.3.4	<i>Calidad de imagen y cuantificación</i>	83
5.4	RESULTADOS	84
5.4.1	<i>Reconstrucción inicial</i>	84
5.4.2	<i>Variación del algoritmo de reconstrucción con tiempo de adquisición constante</i>	85
5.4.3	<i>Variación de los tiempos de adquisición con algoritmo de reconstrucción constante</i>	89
5.4.4	<i>Análisis visual de decaimiento</i>	93
6.	CONCLUSIÓN	96
7.	REFERENCIAS	99

1. Introducción

En este capítulo se introducen las bases teóricas para el desarrollo del trabajo de investigación. En primer lugar se presenta la disciplina médica de Medicina Nuclear así como la instrumentación necesaria básica para la práctica de la misma. A continuación se presenta la necesidad de realizar estudios dosimétricos, concretándose en la aplicación clínica del cáncer diferenciado de tiroides, con el isótopo ^{124}I en estudios PET, el cual será objeto de estudio dentro de este trabajo.

1.1 Medicina Nuclear

La Medicina Nuclear es la especialidad médica basada en la administración de pequeñas cantidades de material radiactivo en forma de radiofármaco, el cual se distribuye hasta alcanzar las estructuras a estudio.

El radiofármaco administrado se compone de una molécula y un radionúclido. La molécula se adhiere a la estructura biológica de estudio, según sus propiedades bioquímicas, y con ella el nucleído radiactivo. El registro posterior de la emisión de este radionúclido, detectada desde el exterior, permite el análisis de la distribución del radiofármaco en el organismo para el diagnóstico y terapia de enfermedades, así como su uso en investigación médica.

Por ejemplo, Fluor-18 es el radiofármaco emisor de positrones que se une a la fluorodeoxiglucosa y conformar el trazador 18-FDG, con el cual se logra identificar, localizar y cuantificar el consumo de glucosa y como consecuencia, la detección de células tumorales. La figura 1 refleja esquemáticamente los procesos involucrados durante la realización de una prueba de Medicina Nuclear.

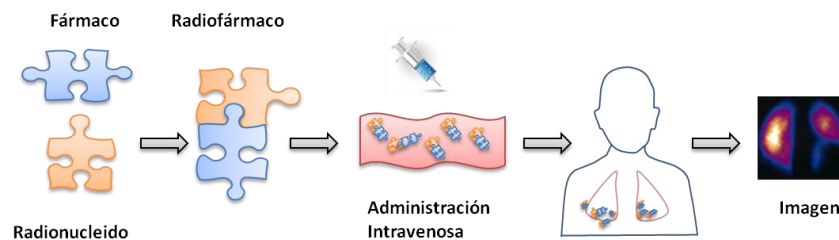


Figura 1. Diagrama del proceso de una prueba de Medicina Nuclear

Las principales ventajas de esta disciplina médica son las siguientes:

- Empleo de técnicas no invasivas
- Obtención de información funcional del organismo
- Detección de enfermedades en fases tempranas de desarrollo

1.2 Isótopos Convencionales en Imagen de Medicina Nuclear

Las características ideales que debe cumplir un radiofármaco para ser utilizado en pruebas de imagen de medicina nuclear son las siguientes:

- Acumulación y retención eficiente del fármaco unido al isótopo en el órgano objetivo.
- Eliminación rápida del fondo (tejidos y sangre).
- No acumulación en tejidos no objetivo
- No existencia de efectos secundarios
- Bajo coste
- Específico. Posibilidad de diferenciar entre diferentes enfermedades de características similares.

1.2.1 Características

La tabla 1 refleja las principales características de los isótopos comúnmente utilizados en imagen de medicina nuclear.

Isótopo	Tipo de emisión	Periodo de Semidesintegración	Producción
⁶⁷ Ga	γ	3.3 días	Ciclotrón
^{99m} Tc	γ	6 horas	Generador
¹¹¹ In	γ	2.8 días	Ciclotrón
¹²³ I	γ	13 horas	Ciclotrón
¹³¹ I	γ	8 días	Reactor
¹³³ Xe	γ	5.2 días	Reactor
²⁰¹ Tl	γ	3 días	Ciclotrón
¹¹ C	B ⁺	20.4 minutos	Ciclotrón
¹³ N	B ⁺	10 minutos	Ciclotrón
¹⁵ O	B ⁺	2 minutos	Ciclotrón
¹⁸ F	B ⁺	109.8 minutos	Ciclotrón
³⁸ K	B ⁺	7.6 minutos	Ciclotrón
⁶² Cu	B ⁺	9.7 minutos	Generador
⁶⁸ Ga	B ⁺	1.1 horas	Ciclotrón
⁸² Rb	B ⁺	1.3 minutos	Generador

Tabla 1. Radioisótopos utilizados comúnmente en Imagen de Medicina Nuclear.

Los dos rayos gamma de 511 keV generados en direcciones opuestas durante el proceso de aniquilación del positrón tienen la capacidad de penetrar en el tejido y utilizarse en imagen médica. La técnica de imagen PET aprovecha esta característica con el fin de localizarla posición de los emisores de positrones “in vivo”.

En el caso de los emisores de positrones, los más utilizados en técnicas PET son ¹¹C, ¹⁸F, ¹³N y ¹⁵O.

1.2.2 Esquemas de desintegración de los isótopos comunes en Imagen de Medicina Nuclear

Cada tipo de isótopo decae a su estado estable a través de diferentes procesos, que se reflejan en su esquema de desintegración, de acuerdo a una probabilidad conocida. Cada uno de los procesos que tienen lugar se muestra en su esquema de desintegración.

El esquema de desintegración de un elemento radiactivo es una representación gráfica de todas las transiciones que pueden ocurrir durante su decaimiento. Puede considerarse que el esquema de desintegración se encuentra en un sistema de coordenadas, donde en la ordenada se representa la energía, que se incrementa en dirección ascendente, y en las abscisas el número atómico, incrementándose de izquierda a derecha. Las flechas indican el tipo de partícula emitida. Para el decaimiento gamma (flechas verticales) se indica la energía de los fotones gamma; para la desintegración beta (flechas oblicuas), se indica la energía máxima que puede adquirir la partícula. Existen tres tipos de partículas beta: Positiva (B^+), Negativa (B^-) y Captura Electrónica (ϵ).

- Beta positiva y Captura Electrónica se indica mediante flechas hacia la izquierda
- Beta negativa se indica mediante flechas hacia la derecha

Los isótopos utilizados en Medicina Nuclear están indicados para terapia o diagnóstico, en función del tipo de emisiones que tienen lugar en él, hasta llegar a su estado estable. En concreto, los isótopos con emisiones γ y B^+ están indicados para diagnóstico en técnicas de Imagen de Medicina Nuclear, mientras que los isótopos con emisiones de partículas B^- y α se utilizan en tratamientos de terapia, por su alta densidad de ionización en la zona del tratamiento.

Dado que la energía se conserva y a que las partículas emitidas adquieren energía, las flechas solo pueden dibujarse en dirección descendente en un esquema de desintegración.

La figura 2 muestra los esquemas de desintegración de algunos isótopos utilizados comúnmente en Imagen de Medicina Nuclear, de acuerdo al estándar de representación indicado en este capítulo.

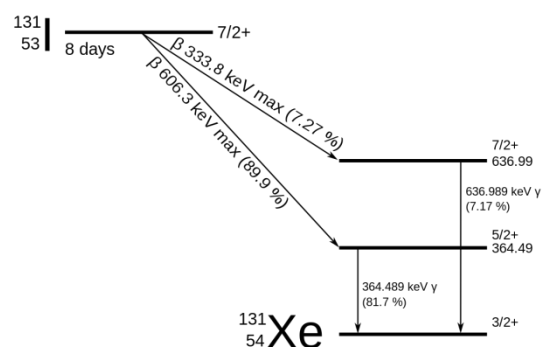
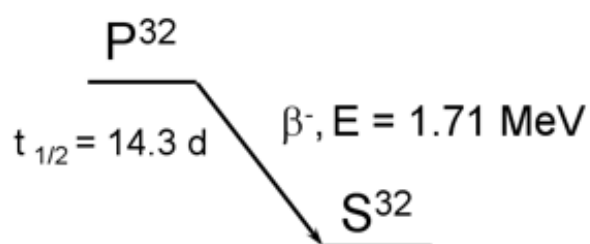
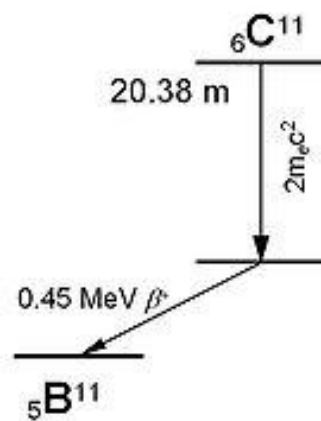
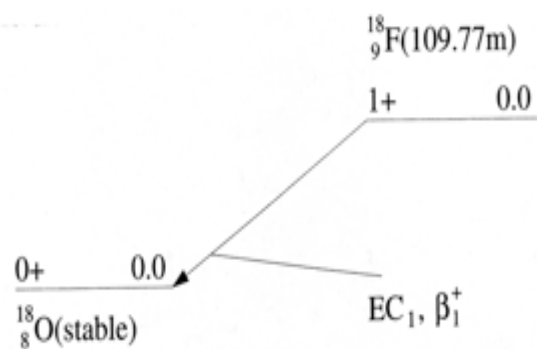


Figura 2. Esquemas de decaimiento de los isótopos ^{18}F , ^{11}C , ^{32}P y ^{131}I respectivamente

1.3 Detectores de Medicina Nuclear

La práctica de la Medicina nuclear requiere la utilización de instrumentación, tanto para la medición de actividad como para la visualización de imagen. A continuación, se describen los equipos dedicados a la medida de la actividad con distintos fines y geometrías. Los detectores utilizados a lo largo del proyecto, presentes en el departamento de Medicina Nuclear, son los siguientes:

- Activímetro
- Contador de Pozo
- Sonda de Captación Tiroidea
- Tomógrafo de Emisión de Positrones (PET)

1.3.1 Activímetro

Un activímetro es aquel dispositivo especializado en la detección de radiación que permite la medida de la actividad, definida como el número de desintegraciones por unidad de tiempo. Sus principales ámbitos de utilización son los siguientes:

- Procesos de radiofarmacia en el laboratorio de producción.
- Seguridad en entornos industriales y de investigación donde se trabaja con fuentes radiactivas.
- Medicina Nuclear para la medición de actividad de radionucleidos y radiofármacos, previamente a su administración durante los estudios de medicina nuclear (PET / SPECT). Su correcta calibración y uso adecuado asegura la correcta administración de la actividad necesaria para adquirir información clínica útil.

El activímetro es un detector de gas, el cual se compone de los siguientes elementos (figura 3):

- Cámara de Ionización
- Fuente de tensión
- Detector de corriente
- Procesador y visualizador de actividad

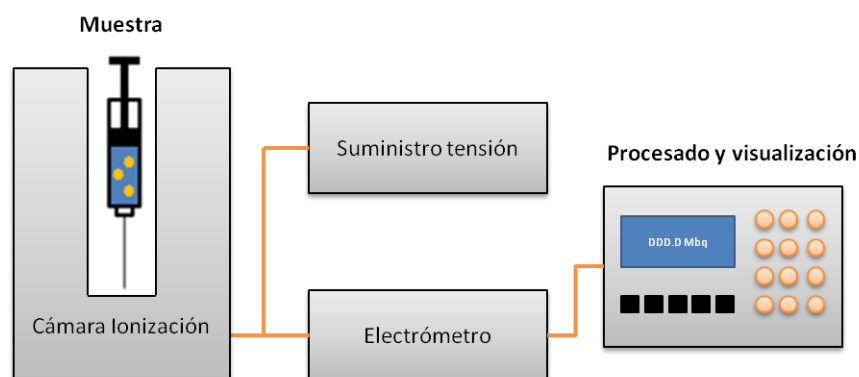


Figura 3. Diagrama de los componentes de un activímetro

El principio de funcionamiento es el siguiente:

- El haz de radiación pasa a través del gas contenido en una cámara de ionización ($5 \cdot 10^{-12}$ atmosferas) produciendo la ionización de sus moléculas. La corriente producida depende del tipo y presión del gas aplicado:
 - Al aumentar la presión del gas se mejora la eficiencia de detección.
 - El uso de gases inertes como Argón ayudan a que las partículas cargadas negativamente sean capturadas por el ánodo como electrones libres, a diferencia del oxígeno, donde las partículas se mueven más lentamente
- La recopilación de los pares de iones producidos en forma de carga o corriente tiene lugar al aplicar una tensión entre los electrodos. Esta tensión hace que los iones cargados positivamente fluyan hacia el cátodo y los electrones hacia el ánodo (figura 4).

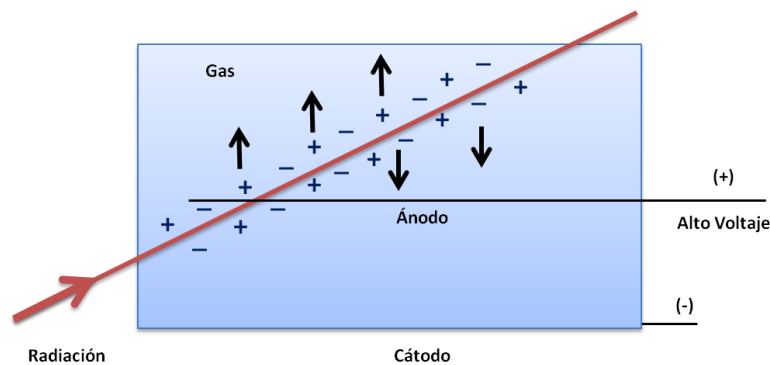


Figura 4. Proceso de ionización del gas durante el paso de la radiación

En función de los rangos de tensión aplicados, se distinguen varias regiones de funcionamiento. En el caso del activímetro, la tensión aplicada oscila entre 100 y 300 voltios y se conoce como **región II**. Esta tensión permite que la mayoría de los iones producidos sean atraídos por los electrodos y la corriente producida por los diferentes tipos de radiación sea proporcional a la ionización, es decir a la energía

- El procesador realiza la conversión entre la corriente de ionización producida (0.1 – 100 pA) y la actividad, ya que la corriente es directamente proporcional a la tensión aplicada, cantidad de radionucleido y su energía de radiación.
- La respuesta de la cámara varía en función del nivel de energía del radionucleido (1 Bq de Tc-99m (140 keV) versus 1 Bq de ^{131}I (364 keV)), por lo que es necesario aplicar un factor de corrección que iguale la lectura de actividades del activímetro a los distintos isótopos. Debido a esto, cada activímetro cuenta con selectores de isótopos (resistencias de realimentación) que compensan la diferencia de corrientes de ionización producidas por los distintos radionucleidos e igualan la lectura de para las mismas actividades.
- El procesador muestra la actividad en unidades de Curios (Ci) o Bequerelios (Bq), donde 1mCi corresponde a 37 MBq.

1.3.2 Contador de Pozo

El contador de pozo utilizado en Medicina Nuclear permite detectar la presencia de radiación proporcionando la medición del número de cuentas detectadas.

Está constituido por un detector de centelleo. En él se aprovecha los destellos luminosos producidos durante la absorción de la radiación en ciertos sólidos. La interacción de los rayos gamma y X con los detectores de centelleo por efecto fotoeléctrico y/o Compton provocan altos estados de energía en las moléculas del detector. A continuación, al retornar a su estado inicial emiten fotones de luz. El tiempo transcurrido hasta alcanzar el nivel de energía inicial se conoce como tiempo de decaimiento del centelleo.

Esta luz se recoge y transforma en un pulso eléctrico que es registrado como una cuenta. El detector de pozo presenta algunas ventajas respecto al detector de gas descrito previamente:

- Mejora la eficiencia de detección, especialmente en rayos gamma y X, debido a la utilización de sólidos de mayor densidad que el gas, que permiten una mayor interacción.
- El proceso de absorción de la radiación y posterior emisión de la luz es muy rápido.

Los componentes de un detector de centelleo son los siguientes (figura 5):

- Cristal de centelleo
- Tubo fotomultiplicador
- Preamplificador
- Amplificador Lineal
- Analizador de pulso
- Registro y Almacenamiento

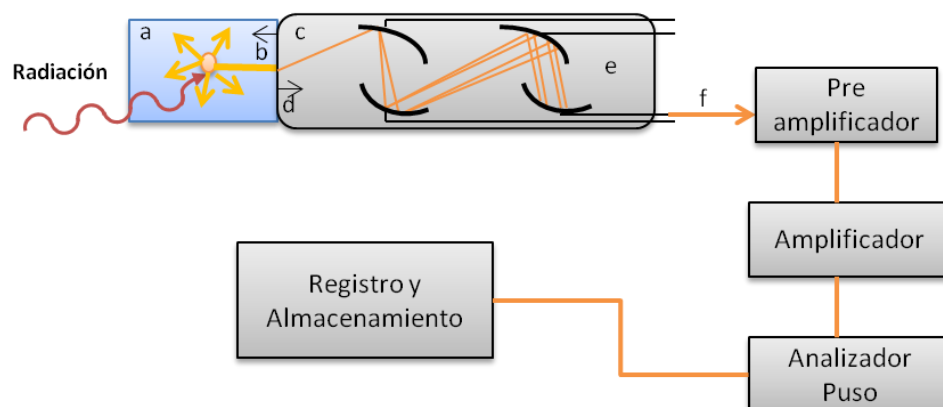


Figura 5. Diagrama de los componentes del pozo. a. Cristal de Centelleo. b. Contacto óptico. c. Tubo Fotomultiplicador. d. Fotocátodo. e. Dinodos. f. Señal de salida

El principio de funcionamiento es el siguiente:

- El material encargado de producir los destellos de luz es el cristal de centelleo. Existen multitud de detectores, entre los cuales se selecciona aquel que tiene una alta eficiencia en la absorción de radiación ionizante y emisión de luz. Debe ser transparente para poder transmitir la luz producida, y debe estar a oscuras, para que la luz ambiental no le afecte.

El material más empleado es el cristal de yoduro de sodio activado con talio, NaI (Tl), por su bajo coste y estabilidad. Posee una alta densidad (3.67 g/cm^3) y alto número atómico de yodo ($Z=53$). Como inconveniente, son cristales muy frágiles que deben tratarse con cuidado y evitar cambios bruscos de temperatura que puedan fracturarlos. Produce 20-30 fotones de luz por cada keV de energía.

- La transformación de la pequeña cantidad de luz producida por un cristal de centelleo en una señal eléctrica se lleva a cabo a través del tubo fotomultiplicador. Se trata de un recipiente de vidrio sellado y alto vacío. La cara en contacto con el cristal se recubre por un fotocátodo, sensible a la luz y capaz de emitir electrones. Estos electrones son acelerados y multiplicados en campos eléctricos secuenciales entre electrodos, llamados dinodos. En el último dinodo se produce un pulso de 10^5 - 10^8 electrones.

En el extremo final se coloca un ánodo, donde la señal eléctrica es suficientemente grande para comenzar el proceso de amplificación y tratamiento de la señal.

La tensión aplicada entre fotocátodo y ánodo es de aproximadamente 1000V en pasos de 50-150 V entre dinodos.

La amplitud del pulso es proporcional al número de fotones recibidos en el fotocátodo, y en consecuencia a la cantidad de radiación absorbida en el detector.

- Un preamplificador colocado a la salida de la señal del tubo fotomultiplicador se encarga de amplificar y ajustar la tensión del pulso, así como de adaptar el nivel de impedancia entre detector y los circuitos posteriores del sistema.
- La señal es amplificada hasta 10 V aproximadamente, a través del amplificador lineal, antes de ser entregada al analizador de pulsos.
- Los pulsos resultantes del amplificador lineal varían en magnitud, debido a las diferencias de energías presentes en la fuente del mismo o diferente radionucleido. El analizador de la altura de los pulsos (PHA) es el dispositivo encargado de contar los pulsos de acuerdo a los intervalos de tensión o canales preseleccionados, rechazando aquellos que no entran en dichos canales.
- Los pulsos procesados por el PHA pueden ser mostrados en un monitor o registrados en términos de número de cuentas por minuto o por segundo.

El contador de pozo utilizado en el departamento de Medicina Nuclear es un detector de centelleo, cuyo esquema de fabricación se muestra en el diagrama de bloques de la figura 6.

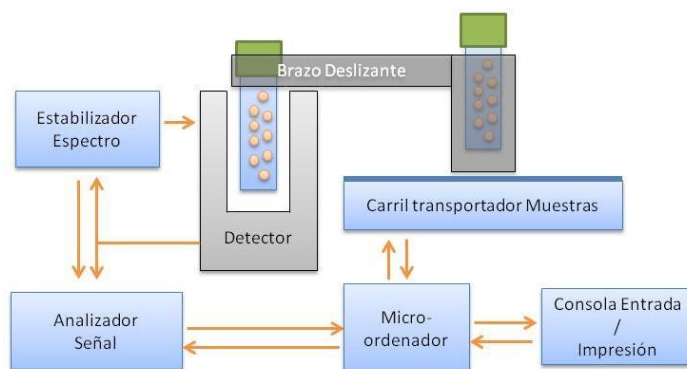


Figura 6. Diagrama de bloques del contador de pozo

Las muestras encapsuladas en tubos o viales sellados se colocan en carriles automatizados que transportan las muestras hacia el detector. A continuación, un brazo deslizante introduce uno a uno cada tubo del carril dentro del detector blindado de plomo, donde tiene lugar la medición de las cuentas. La radiación gamma de la muestra se registra en el sistema detector produciendo pulsos eléctricos, relacionados con la energía de los rayos gamma producidos, los cuales son medidos a través del analizador de señal.

El detector de NaI(Tl) consta de un agujero en el centro donde se coloca la muestra (figura 7), lo cual aumenta su eficiencia geométrica (casi 99%) y de conteo.

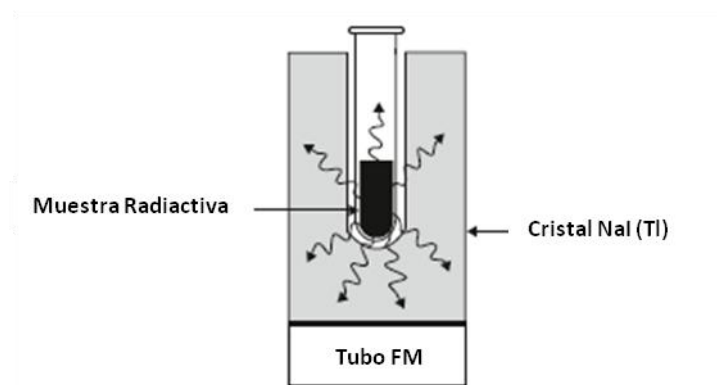


Figura 7. Diagrama del detector del contador de pozo

La mayoría de ellos cuentan además con un blindaje de plomo de unos 8.5 cm, para evitar la radiación de fondo y del resto de muestras situadas en el carril.

1.3.3 Sonda de Captación Tiroidea (Unidad Funcional)

Este detector se utiliza para medir la cantidad de absorción de un radio trazador, normalmente ^{131}I o ^{123}I en la glándula tiroides, tras la ingestión oral de la cápsula de $^{131}\text{I-NaI}$ o $^{123}\text{I-NaI}$.

También puede utilizarse en dosimetría de pacientes y conteo de la cantidad de material radiactivo de una muestra.

Se compone de los mismos elementos que el contador de pozo descrito en la sección anterior, con la diferencia de dimensiones del detector NaI (Tl), de 5 cm de diámetro por 5 cm de grosor.

Existen dos diferencias principales entre la sonda de captación y el contador de pozo:

- Su ámbito de utilización. Mientras que el primero de ellos se utiliza para medición de muestras in-vitro, la sonda de captación se utiliza para medición in vivo de la captación de radiactividad en el tiroides.
- La diferencia de sensibilidad, muy superior en el contador de pozo, debido a la eficiencia geométrica de éste.

El diagrama de la sonda de captación se muestra en la figura 8.

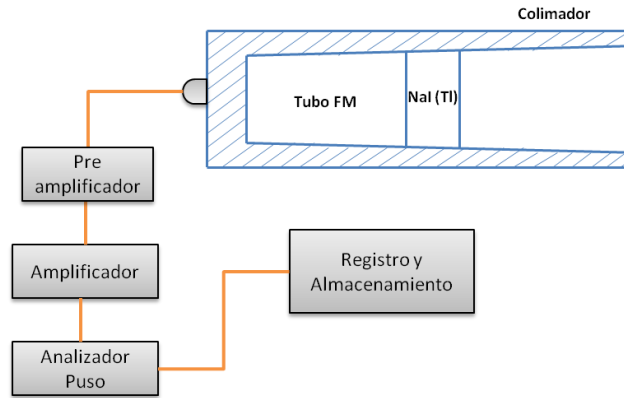


Figura 8. Diagrama de componentes de la sonda de captación

El colimador es un cilindro hueco de 20-25 cm de longitud que cubre el detector y el tubo fotomultiplicador. Su función es reducir la actividad de fondo producida por las radiaciones gamma fuera del área del tiroides. La eficiencia de la sonda de captación varía inversamente con el cuadrado de la distancia entre el detector y el tiroides.

1.4 Sistema de Imagen

Actualmente la Medicina Nuclear proporciona procedimientos que facilitan el diagnóstico de enfermedades en un gran número de especialidades médicas. Los Sistemas de Imagen, entre ellos, tomógrafo por emisión de positrones (PET), han permitido entender y diagnosticar muchas de ellas. A continuación se describen los fundamentos de esta técnica.

1.4.1 Fundamentos de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

La Tomografía por Emisión de Positrones es una técnica de diagnóstico por imagen utilizada en Medicina Nuclear, donde se utilizan radionucleidos emisores de positrones, con un déficit de neutrones en el núcleo (figura 9).

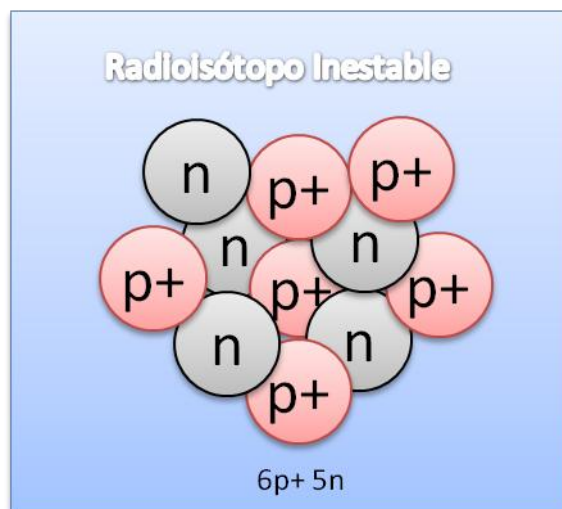


Figura 9. Radioisótopo inestable

La estabilidad del núcleo se alcanza por medio de una transformación nuclear de un protón a un neutrón (figura 10), lo que implica la emisión de un positrón y un neutrino. El positrón recorre una corta distancia (alrededor de milímetros, según su energía inicial) perdiendo su energía cinética interactuando con el medio que le rodea.

En ese momento, el positrón se combina con un electrón perteneciente a cualquier átomo de la materia circundante y tiene lugar el fenómeno de aniquilación. Esta reacción genera dos fotones cada uno de 511 keV que viajan en la misma dirección y sentidos opuestos.

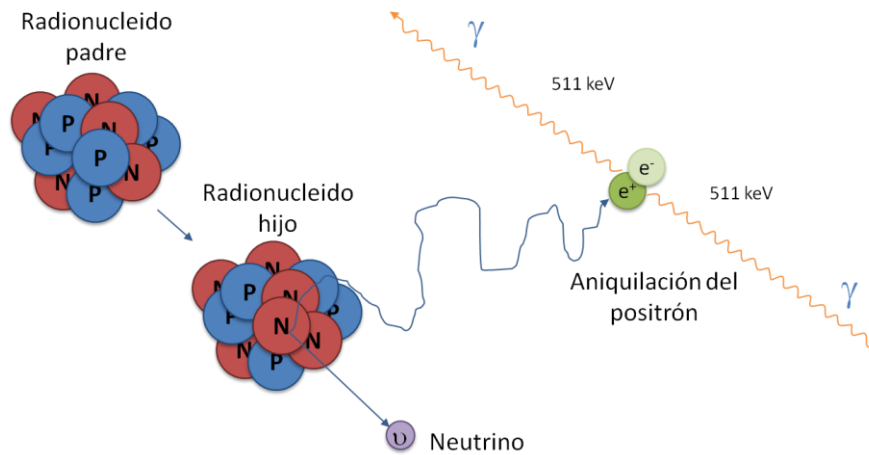


Figura 10. Emisión de un positrón y fenómeno de aniquilación

El tomógrafo PET está diseñado para detectar en coincidencia los 2 fotones de aniquilación que viajan en la misma dirección y sentidos opuestos. La línea que une a los dos detectores implicados en la misma aniquilación se la denomina línea de respuesta (LOR).

La figura 11 describe los elementos involucrados desde la adquisición de la imagen, hasta su visualización durante la realización de una prueba PET.

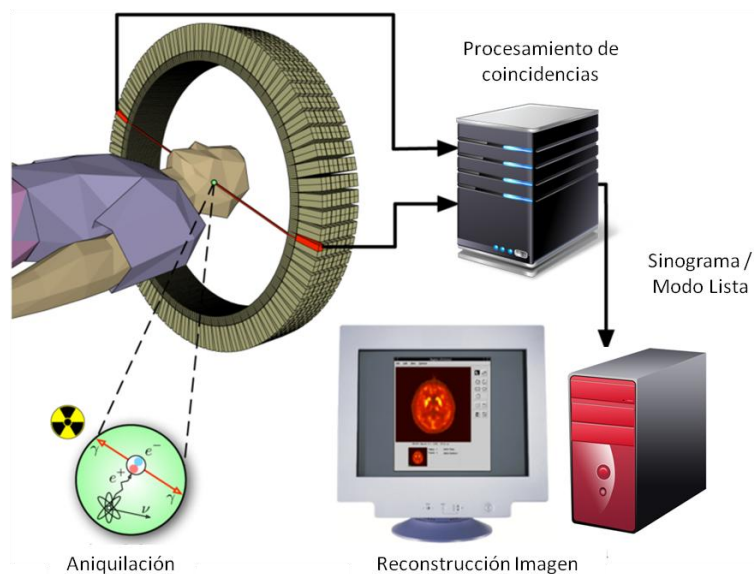


Figura 11. Diagrama del proceso de adquisición desde la aniquilación hasta la imagen reconstruida

Configuración del tomógrafo

Los bloques detectores del tomógrafo están dispuestos en una configuración en anillo a lo largo del “gantry” donde se introduce al paciente.

Cada bloque detector (figura 12) se compone de un subconjunto de cristales de centelleo, acoplados a tubos fotomultiplicadores.

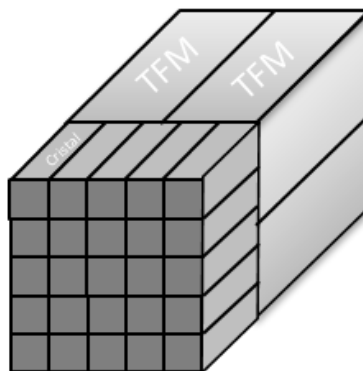


Figura 12. Esquema de un bloque detector perteneciente al anillo del tomógrafo

El principio de funcionamiento es el siguiente: Los fotones resultantes del proceso de aniquilación inciden en el cristal, excitándolo a un estado de alta energía. El retorno a su estado inicial provoca la emisión de luz (centelleo).

Los tubos fotomultiplicadores se encargan de la amplificación de la señal de salida. Para ello, convierten los fotones de centelleo en electrones y posteriormente producen la multiplicación electrónica mediante choques consecutivos en electrodos situados a lo largo del tubo.

Detección de coincidencias

Para que una coincidencia sea considerada como válida los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido (ventana de coincidencia) del orden de los nanosegundos (4 -10 ns) (figura 13).

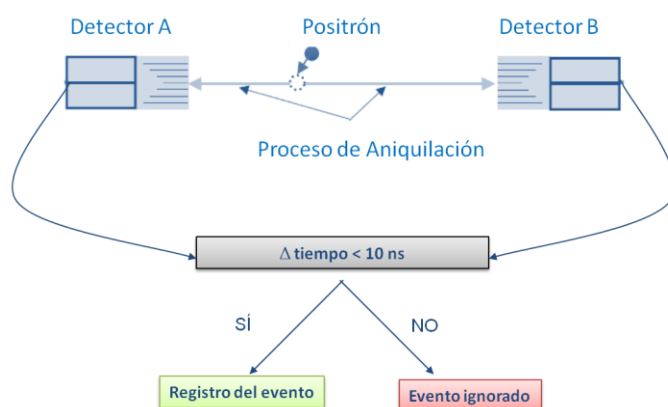


Figura 13. Esquema lógico de procesamiento de coincidencias

Durante el proceso de adquisición, se registra el número total de aniquilaciones que tuvieron lugar en cada posible línea de respuesta.

Organización de los datos registrados

Las líneas de respuesta se asocian a planos (figura 14), según la siguiente distribución:

- Las líneas de coincidencia entre detectores de un mismo anillo corresponden a planos directos, así, un PET con N anillos, tiene N planos directos. Así, el tamaño del cristal marca el tamaño de los cortes.
- Los planos cruzados recogen las líneas de coincidencia entre cristales de anillos contiguos y están físicamente entre dos cristales contiguos. En este caso, el número de planos cruzados corresponde a $N - 1$.
- Los planos oblicuos recogen las líneas de coincidencia entre anillos muy separados entre sí.

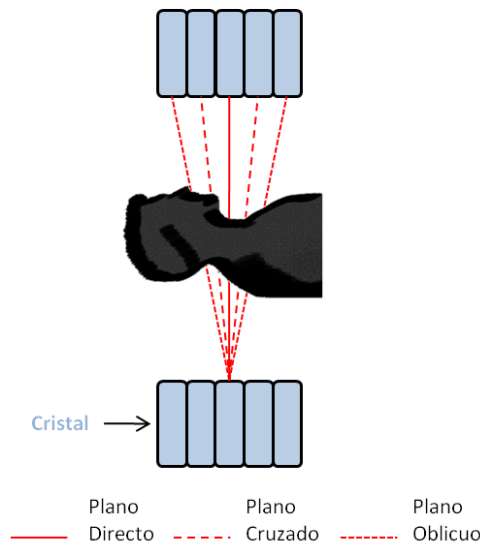


Figura 14. Líneas de Coincidencia que contribuyen a los diferentes planos

Los eventos registrados por todos los detectores durante el proceso de adquisición pueden organizarse en distintos formatos según el tipo de estudio realizado.

Sinograma

El sinograma es el método más sencillo de almacenamiento de los datos de cada plano (aniquilaciones en cada línea), debido a la propia geometría del tomógrafo, es en la utilización de coordenadas polares (d, Φ) (figura 15). El uso de coordenadas polares permite indicar el posicionamiento de cada línea de respuesta, en función del ángulo de la misma y la distancia al punto de referencia. La representación del número de cuentas registradas en líneas de respuestas paralelas, asociadas a un ángulo concreto Φ , corresponde a lo que se denomina una proyección.

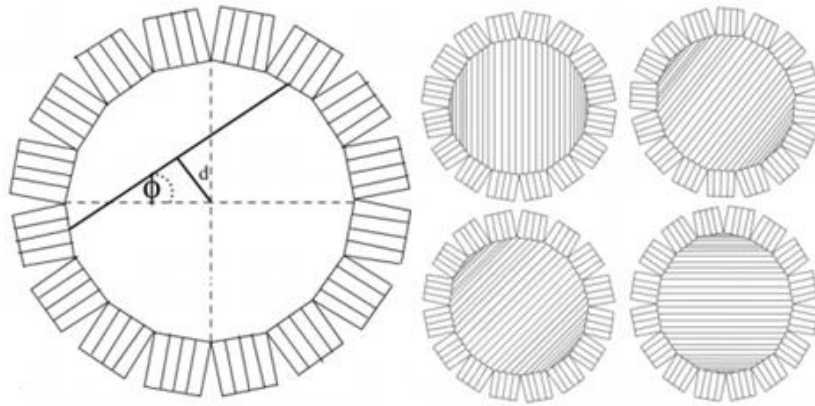


Figura 15. Representación de una línea de respuesta. Múltiples líneas de respuesta paralelas para distintos ángulos.

A su vez, las proyecciones se organizan en matrices denominadas sinogramas, donde cada proyección representa una fila del sinograma. Tal y como se observa en la figura 16, el sinograma de una fuente puntual, tiene forma senoidal, de ahí su nombre.

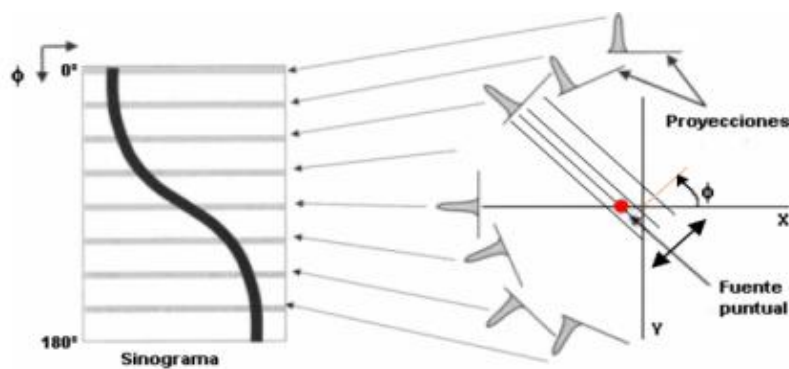


Figura 16. Sinograma de una fuente puntual

Se registran tantos sinogramas como planos (modo de adquisición 3D), habitualmente N^2 planos, siendo N el número de anillos, que incluyen $2N-1$ planos transversales y un gran número de planos oblicuos donde se registran líneas de coincidencia entre diferentes anillos detectores.

Tal cantidad de información supone un alto coste computacional durante la reconstrucción de los mismos. Por otro lado, se requiere una gran exactitud de la imagen reconstruida. Todo ello, sólo posible gracias a los grandes avances conseguidos en los últimos años.

Modo Lista

La forma de adquisición y almacenamiento de los datos en modo lista es una de las herramientas de mayor efectividad para el sostenimiento de la calidad de las imágenes y la posibilidad de manipulación de la información necesaria.

Es una forma de almacenamiento de los datos, uno a uno, según la secuencia temporal en la que han sido registrados por el equipo. La información básica almacenada para cada evento es la siguiente:

- Identificación de los dos cristales involucrados en la detección por coincidencia

- El tiempo en el que se produce la coincidencia
- Energía de la cuenta detectada

Finalizada la adquisición es posible organizar los datos en múltiples sinogramas temporales según la duración deseada.

Reconstrucción de la imagen

El último paso consiste en la reconstrucción tomográfica de la imagen a partir de los datos adquiridos y organizados. El objetivo final del proceso de reconstrucción consiste en recuperar una imagen tridimensional representativa de la distribución del radiofármaco en el cuerpo del paciente. La reconstrucción consiste en asignar un valor de intensidad a cada vóxel de la imagen, proporcional a la concentración del radiofármaco, a partir de la información almacenada en el sinograma.

Existen diferentes algoritmos para el tratamiento de los datos adquiridos durante el proceso de reconstrucción de imágenes PET. Este proceso se puede considerar como un problema estadístico de estimación de la imagen final, a partir de datos incompletos almacenados en el sinograma, por los siguientes motivos:

- El número de ángulos del sinograma es finito
- Se desconoce la posición exacta dentro de la línea donde tiene lugar el evento de aniquilación.

1.4.2 Tipos de Reconstrucción

Los diferentes tipos de reconstrucción descritos a continuación se realizan de forma independiente para cada sinograma almacenado, generándose a partir de cada uno de ellos, un corte transversal de la imagen (figura 17).

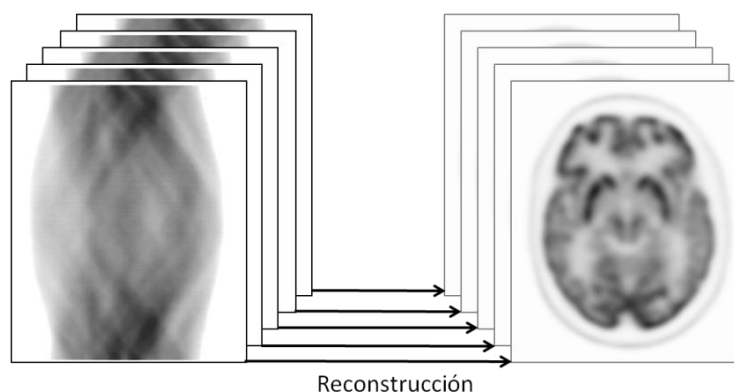


Figura 17. Reconstrucción corte a corte

1.4.2.1 Retroproyección filtrada

Se trata del primer algoritmo utilizado en la reconstrucción de estudios tomográficos en Medicina Nuclear (filtered backprojection) (figura 18). En esta aproximación, la información recogida en cada perfil de la proyección se proyecta en la imagen, asignando el mismo valor a todos los píxeles a lo largo de la línea utilizada previamente durante la adquisición, para obtener la proyección. Esto se debe a que se desconoce la profundidad del foco radiactivo.

El proceso se repite para todas las proyecciones en los diferentes ángulos, de modo que el valor de cada píxel se corresponde con la suma de información de todas las líneas de respuesta que lo atraviesan.

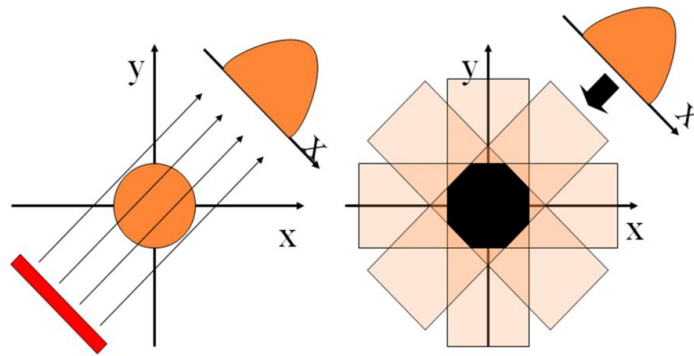


Figura 18. Proyección de un objeto puntual y su imagen reconstruida mediante retroproyección

La imagen reconstruida constituye una representación aproximada de la imagen original. Esta imagen estimada mejora con el número de proyecciones empleadas, sin embargo, se trata de una versión borrosa de la misma (figura 19), debido al emborronamiento generado por todas las líneas retroproyectadas. La corrección de este efecto borroso se elimina tratando previamente cada proyección con un filtro rampa.

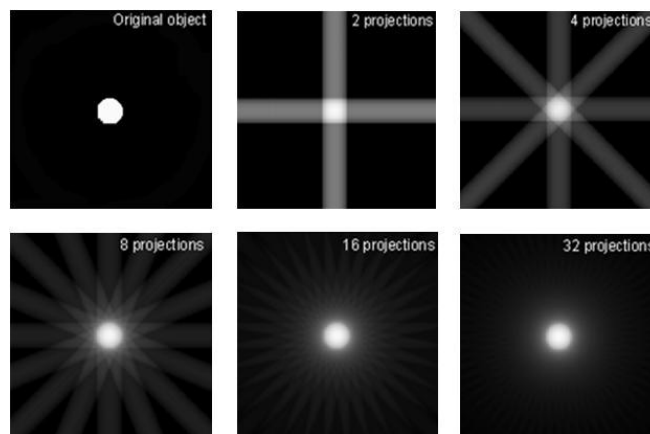


Figura 19. Efecto estrella (emborronamiento) propio del método de reconstrucción de retroproyección

1.4.2.2 Reconstrucción Iterativa

Los algoritmos iterativos se basan en la búsqueda de aquella imagen que genere con mayor probabilidad las proyecciones obtenidas durante la adquisición. Para alcanzar este objetivo es necesario llevar a cabo varias iteraciones del algoritmo conocido como Maximización de Esperanza MLEM (maximum-likelihood expectation maximization).

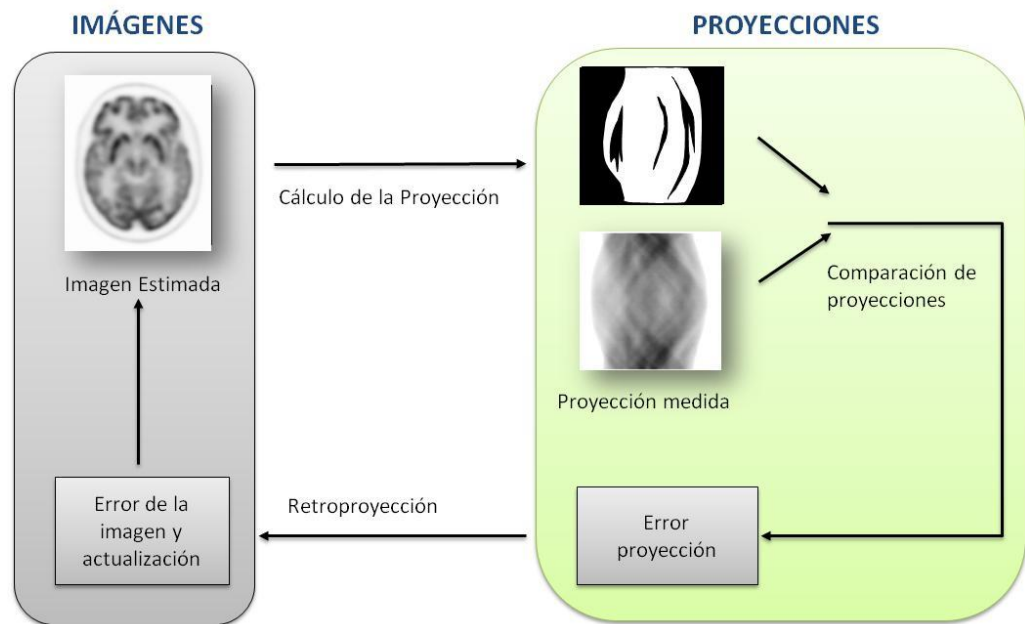


Figura 20. Algoritmo de reconstrucción iterativa

En cada iteración (figura 20), se calculan las proyecciones generadas por la imagen estimada y se compara con las proyecciones medidas durante la adquisición, para obtener el error cometido. El error se retroproyecta de nuevo, lo que permite actualizar la imagen estimada más aproximada a la distribución real.

Este tipo de reconstrucción corrige el problema del ruido detectado en el algoritmo de retroproyección, y no pierde resolución espacial.

Otra de sus ventajas respecto al método de retroproyección filtrada es la posibilidad de incorporar correcciones de efectos degradantes como la atenuación durante el proceso de reconstrucción. Sin embargo, se requiere gran coste computacional, debido a la necesidad de un gran número de iteraciones para la convergencia.

El algoritmo iterativo descrito puede mejorarse empleando algunas técnicas adicionales, bien sea para acelerar el procesamiento (OSEM) o mejorar la calidad de la imagen (PSF y TOF). Cada una de ellas se describe brevemente a continuación:

OSEM

El algoritmo OSEM (ordered-subset expectation maximization) trabaja sobre los mismos principios que el algoritmo MLEM, con la diferencia de que OSEM agrupa las proyecciones en subgrupos ordenados. Cada subgrupo incluye proyecciones uniformemente distribuidas alrededor del volumen del sujeto.

En la primera iteración, el algoritmo utiliza el primer subgrupo, a continuación se itera con el segundo subconjunto y así sucesivamente con todos los subconjuntos. En la segunda iteración vuelve a hacer una iteración con todos los subconjuntos; y así para todas las iteraciones. El número de iteraciones no puede ser menor al número de subgrupos, para garantizar que todas las proyecciones entran en juego en la reconstrucción.

El objetivo del método OSEM es disminuir el coste computacional y alcanzar la convergencia de la imagen original con mayor rapidez. La imagen obtenida con n iteraciones y m subconjuntos es la misma que con $n \cdot m$ iteraciones (y un único subconjunto de todas las proyecciones).

Función de distribución de un punto (PSF – Punctual Spread Function)

La precisión en la asignación correcta del evento, a la línea de respuesta, depende en gran medida de la distancia de estas líneas al centro del gantry. Es decir, cuando un fotón incide en el cristal, este viaja cierta distancia antes de que la energía se transforme en luz. Si el fotón procede del centro del campo de visión (FOV), la línea de respuesta (LOR) coincide correctamente con el cristal del fotón incidente.

Sin embargo, a medida que la línea de respuesta se aleja del centro del campo de visión, el fotón incide en el cristal con un mayor ángulo pudiendo avanzar la distancia suficiente como para llegar al siguiente cristal, dónde tiene lugar la transformación de energía en luz (figura 21.a).

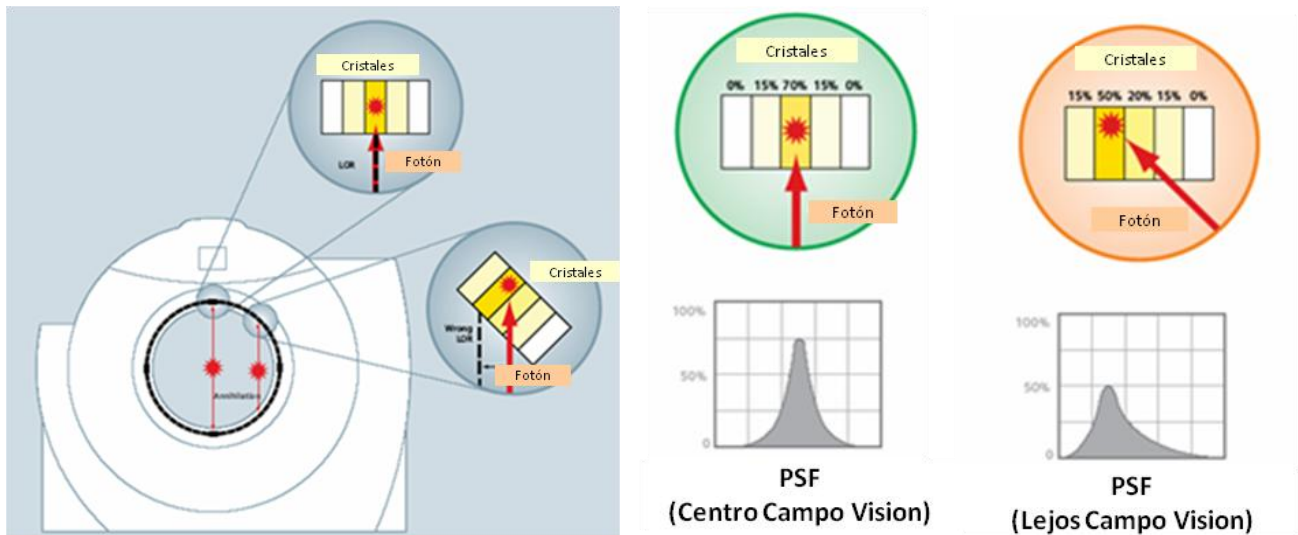


Figura 21. (a) Líneas de Respuesta respecto al centro del campo de visión y su efecto en las líneas de coincidencia. (b) Función de dispersión del punto según el ángulo de incidencia en el cristal

Este fenómeno provoca un error considerable en el cálculo de las líneas de respuesta, ya que ésta no coincide con los cristales por los que entraba el fotón, asociándole una línea de coincidencia del cristal adyacente al cristal de entrada. Este error provoca un emborronamiento de la imagen reconstruida resultante.

La función de dispersión de un punto (PSF, Point Spread Function) describe la respuesta de un sistema (distribución de luz en el bloque detector, figura 21.b) a una fuente puntual o punto objeto. La aplicación de la respuesta PSF no es propiamente un método de reconstrucción, pero su modelización e incorporación durante esta fase en todos los puntos del campo de visión mejora considerablemente el resultado final de la imagen reconstruida.

Tiempo de Vuelo (TOF)

La aplicación de la técnica de tiempo de vuelo (TOF) proporciona información adicional que mejora la calidad de la imagen reconstruida. Esta técnica mide el retraso temporal existente en la detección de los dos fotones procedentes del mismo fenómeno de aniquilación, ya que este no tiene porqué producirse en el centro del tomógrafo de radio R .

En caso de que la aniquilación tenga lugar a una distancia (d) del centro del tomógrafo de radio R , la diferencia temporal en la detección de los fotones viajando a la velocidad de la luz (c) es de $2d/c$.

A partir de la medida de esta diferencia temporal, gracias a la utilización de cristales rápidos y una adecuada electrónica, es posible estimar la distancia d respecto al centro, en la cual tiene lugar la aniquilación.

Esta nueva información hace que la posición de la aniquilación deja de ser considerada como una distribución de probabilidad uniforme para todos los puntos en la línea de coincidencia, a una distribución con una probabilidad máxima a una distancia d (figura 22).

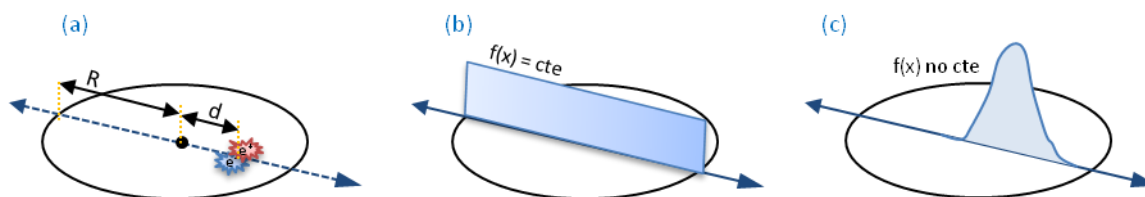


Figura 22. Aplicación de la Técnica de Tiempo de Vuelo (TOF). a. Introduce el tiempo de retraso en la detección de los fotones entre detectores. b. Sin TOF. c. Con TOF

La primera consecuencia de esta reducción de incertidumbre en la localización de la posición del evento de aniquilación (de toda la línea de respuesta a una pequeña zona) es la mejora de la relación señal-ruido (SNR), siendo L el diámetro de la distribución de radiactividad:

$$SNR = \sqrt{\frac{L}{\Delta d}}$$

1.5 Estudios de dosimetría

Los criterios de calidad en Medicina Nuclear según el Artículo 7 del R.D 1841/1997 establecen que **"En las administraciones de radiofármacos con fines terapéuticos, el especialista designado a estos efectos en el programa de garantía de calidad será responsable de la estimación de la dosis absorbida recibida por los órganos de especial interés, de acuerdo con la cinética y biodistribución del radiofármaco"**

Por todo ello, una de las aplicaciones clínicas más importantes en imágenes PET y SPECT es la realización de los estudios de biodistribución del fármaco para una determinada terapia, previa a la administración definitiva de la actividad terapéutica. La técnica consiste en marcar el fármaco con un isótopo, ya sea emisor de positrones para imagen PET o emisor gamma en caso de imagen SPECT, y estudiar a continuación su biodistribución y como consecuencia determinar la actividad del radiofármaco que produce la dosis terapéutica máxima segura. Para ello se requiere una cuantificación precisa de la imagen y la aplicación de algoritmos dosimétricos, como los propuestos en la metodología MIRD e implementados en programas como el OLINDA ("Organ Level Internal Dose Assessment").

En este sentido, el isótopo del yodo ^{124}I , que es un emisor de positrones, puede utilizarse para la dosimetría, en tratamientos con ^{131}I en enfermedades como **cáncer diferenciado de tiroides (CDT)**, **cáncer linfático (dosimetría en médula ósea) o cuello y cabeza**. El ^{124}I puede utilizarse para su administración en actividades pequeñas y la realización de un estudio PET posterior permite conocer la biodistribución del fármaco en el paciente y por tanto realizar los cálculos dosimétricos de las actividades terapéuticas de ^{131}I .

El ^{124}I , tiene la particularidad de ser emisor de positrones, por lo que puede utilizarse en la realización de estudios PET y PET-CT durante el seguimiento de estas enfermedades, de la misma forma que se utiliza el ^{131}I con la gamma-cámara y SPECT. El ^{124}I posee las mismas características biológicas que el ^{131}I .

El uso del PET presenta muchas ventajas físicas, incluyendo una mejor corrección de atenuación, la cual mejora la calibración del escáner en términos de concentración de actividad absoluta del tejido (Bq/mL). Esta ventaja es de especial importancia a la hora de determinar las actividades y después la dosis recibidas en los tejidos y órganos. Además, los estudios PET proporcionan una mayor sensibilidad y resolución espacial que las modalidades de imagen realizadas con SPECT o gamma-cámaras.

Otra de las ventajas adicionales que nos aporta el estudio PET/CT es la posibilidad de obtener un estudio funcional con mayor resolución y la fusión con la imagen morfológica aportada por el CT.

Por otro lado, el período de semidesintegración del ^{124}I , es de 4.02 días, lo cual supone otra ventaja frente a otros isótopos con vidas medias mucho más cortas (^{18}F , 110 minutos), ya que es posible realizar estudios de biodistribución durante periodos de tiempo de una semana.

Como contrapartida, el uso de ^{124}I también presenta algunos retos a superar durante su utilización en estudios PET, como por ejemplo, su baja emisión de positrones (24 %) y la emisión de rayos gamma en la ventana de energía de aniquilación (350-650 keV).

1.5.1 Aplicación clínica en el Cáncer Diferenciado de Tiroides

El cáncer diferenciado de tiroides se origina en el epitelio folicular tiroideo, por alteraciones en el control de proliferación del tirocito.

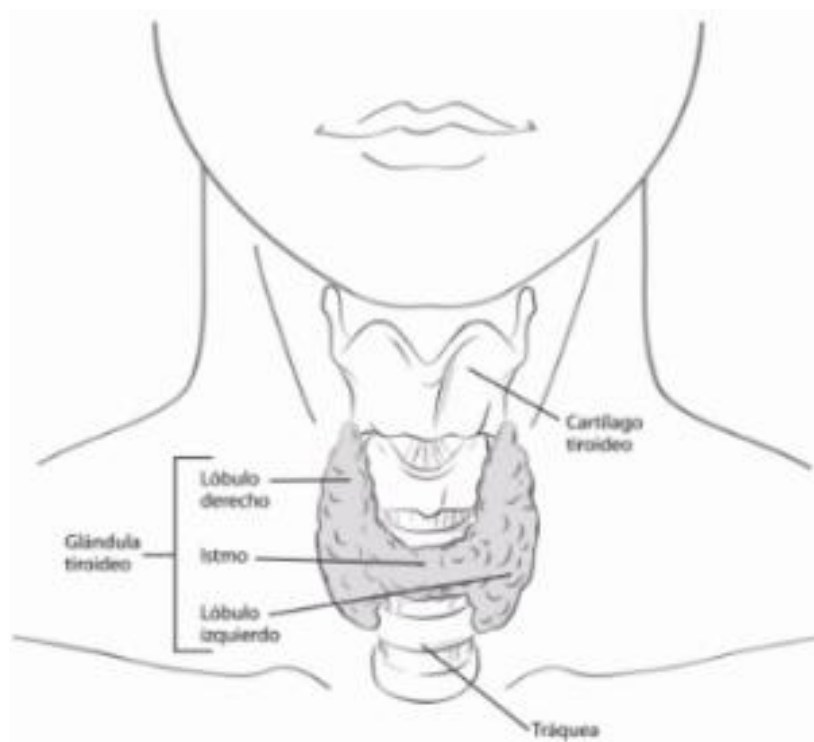


Figura 23. Anatomía de la glándula tiroidea

La glándula tiroidea (figura 23) tiene dos tipos principales de células:

- Las células foliculares, que usan yodo de la sangre para producir las hormonas tiroideas, las cuales ayudan a regular el metabolismo de una persona. Demasiada hormona tiroidea (hipertiroidismo) puede causar que una persona tenga palpitaciones aceleradas o irregulares, dificultad para dormir, inquietud, hambre, pérdida de peso y una sensación de calor. Por otra parte, muy poca hormona (hipotiroidismo) causa que una persona sea más lenta, se sienta cansada y gane peso. La cantidad de hormona tiroidea segregada por la tiroides es regulada por la glándula pituitaria, en la base del cerebro, la cual produce una sustancia llamada hormona estimulante de tiroides (TSH).
- Las células C (células parafoliculares), que producen calcitonina, una hormona que ayuda a controlar cómo el cuerpo usa el calcio.

Cada tipo de célula genera diferentes tipos de cáncer. Los cánceres diferenciados son aquellos en los que es posible reconocer características histológicas y funcionales similares al tejido tiroideo normal (patrón folicular, captación de yodo, respuesta a supresión de TSH).

Se distinguen dos tipos histológicos principales, el carcinoma papilar y el carcinoma folicular, que en su conjunto constituyen más del 90% de los cánceres tiroideos. Afortunadamente, la tasa de mortalidad de esta enfermedad no es elevada, como puede observarse en la Figura 24.

Región	Mortalidad Muertes/100.000
Europa	0,3
América	0,3
África	0,7
Asia	0,4
Oceanía	0,2
Chile	0,3

Figura 24. Mortalidad por cáncer diferenciado de tiroides (2008) [7]

La decisión de cómo abordar el tratamiento de un paciente con cáncer de tiroides depende fundamentalmente del protocolo seguido por el especialista:

- **Administración de una actividad estándar de ^{131}I** , que habitualmente fluctúa entorno a los 3700 MBq. El objetivo es la destrucción del tejido tiroideo en el caso de cáncer de tiroides (ablación o metástasis), llevando a los pacientes a un estado de eutiroidismo o hipotiroidismo que puede tratarse posteriormente con tiroxina.
- **Administración de una actividad variable de ^{131}I** en función del tejido tiroideo. Implica la realización del estudio de biodistribución previo a la administración de la actividad terapéutica de ^{131}I , mediante la administración de una cantidad reducida de ^{124}I .

Actualmente, puede encontrarse en la bibliografía los resultados positivos del ^{124}I en el tratamiento de esta enfermedad:

- Freudenberg y sus colaboradores [1] compararon los rastreos secuenciales con ^{18}F -FDG y ^{124}I en 21 pacientes con metástasis de Cáncer Diferenciado de Tiroides, encontrando que sólo un tercio de las lesiones concentraban los dos radiofármacos mientras que los dos tercios restantes captaban ^{124}I . La utilización conjunta de ^{124}I PET-CT permite localizar focos de captación altamente específicos, que pasan desapercibidos, para otros isótopos.
- Phan y su colaboradores [2] estudiaron a 20 pacientes también con metástasis de Cáncer Diferenciado de Tiroides y los rastrearon preterapia tanto con ^{131}I como con ^{124}I y rastreo post-dosis terapéutica de 150 mCi, observando que la sensibilidad PET/CT del ^{124}I es superior a un rastreo diagnóstico con ^{131}I , e igual a la del rastreo post-dosis terapéutica. Según los autores el PET/CT con ^{124}I permite seleccionar los pacientes que se beneficiarían con una dosis terapéutica de ^{131}I y evitar la administrar actividades a ciegas. La figura 25 ha sido extraída del artículo referenciado.

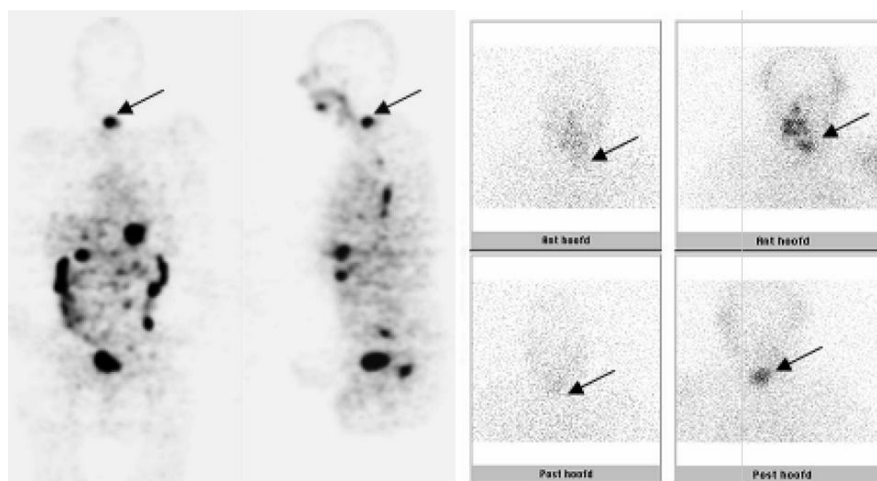


Figura 25. En el panel de la izquierda: Visibilidad de lesión mediante un estudio un PET con I-124. En el margen superior derecho se observa la visibilidad de la lesión tras el tratamiento con ^{131}I WBS. La imagen central muestra la visibilidad prácticamente inapreciable de la lesión con ^{131}I pre tratamiento [2]

2. *Objetivos*

En este capítulo se establecen los objetivos del trabajo

Para poder realizar el estudio dosimétrico de los tratamientos en base a la imagen PET con ^{124}I es necesario optimizar y adecuar los equipos del Servicio de Medicina Nuclear.

En este contexto, mediante el presente trabajo Fin de Máster se ha planeado la optimización de estas técnicas, planteándose dos objetivos principales.

El primer objetivo es la realización de la calibración cruzada de todos los equipos involucrados en la manipulación y medición del ^{124}I dentro del departamento de Medicina Nuclear. En concreto, se ha identificado la siguiente instrumentación a tener en cuenta en el proceso de calibración:

- Activímetros de Medicina Nuclear para la medición de actividad de las dosis a administrar. Se trata de un total de tres activímetros, ubicados de acuerdo a su utilización dentro del departamento: laboratorio de producción, departamento de medicina nuclear y micro-PET.*
- Contador de Pozo. Utilizado para la medición de actividad (cuentas) de las muestras de sangre del paciente.*
- Tomógrafo PET mCT / Biograph Duo: Equipos PET para la realización de la adquisición de los estudios*

El segundo objetivo consiste en optimizar la calidad de las imágenes PET/CT obtenidas tras la emisión de ^{124}I . Esta optimización se realiza a través de la modificación de los parámetros de reconstrucción de las imágenes, con el objetivo de alcanzar los mejores resultados.

3. El Iodo 124 y la Calibración de los equipos para la medida

En este capítulo se describe la caracterización del isótopo empleado a lo largo del trabajo, a través de su esquema de desintegración y obtención del espectro de energía, y se describe el proceso de calibración de todos los equipos involucrados en la manipulación de este isótopo, dentro del departamento de Medicina Nuclear.

3.1 Descripción del isótopo I-124

3.1.1 Producción

En la actualidad, existen multitud de reacciones utilizadas para la producción de ^{124}I , en función de las características del ciclotrón utilizado, partículas involucradas y la energía efectiva que tiene lugar durante la irradiación.

En nuestro caso, las muestras de ^{124}I utilizadas durante la realización de los estudios han sido producidas por irradiación de protones de telurio, enriquecidos en ^{124}Te según $^{124}\text{Te} (p, n) ^{124}\text{I}$.

Esta reacción ha comenzado a utilizarse en los últimos años, frente a la reacción $^{124}\text{Te} (p, 2n) ^{124}\text{I}$, por dos motivos principales:

- Niveles de pureza más elevados en el momento de la administración
- Posibilidad de producción en ciclotrones de menor tamaño, usados para la producción de isótopos tradicionales, como ^{18}F y ^{11}C , con energías inferiores a 16 MeV.

La tabla 2 resume las principales diferencias entre las dos reacciones más utilizadas [21].

Reacción Nuclear	Energía Efectiva (MeV)	Material Objetivo	Pureza (%)	Rendimiento (Mbg/μAh)	Impurezas (%)
$^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$	13 → 9	Te	99.51	20	^{123}I (41)
	12.2 → 0	TeO ₂	99.8	13	^{123}I (10.039), ^{125}I (0.018), ^{126}I (0.041), ^{130}I (0.379)
	13.5 → 9	TeO ₂ / 5% Al ₂ O ₃	99.8	5.8	^{125}I (0.01), ^{126}I (<0.001)
	12.5 → 5	TeO ₂	99.3	9.0 ± 1.0	^{125}I (0.053 + -0.015)
	11 → 2.5	TeO ₂ / 6% Al ₂ O ₃	99.5	6.40±0.44	^{125}I (<0.02), ^{126}I (<0.001)
	14 → 7	TeO ₂ / 5% Al ₂ O ₃	99.86	21.1	^{125}I (0.03), ^{126}I (0.007)
$^{124}\text{Te}(p,2n)^{124}\text{I}$	20.1 → 10.5	TeO ₂	93	43.3	^{123}I (8), ^{125}I (5)
	22 → 4	Te	98.3	111	^{125}I (0.89)
	21 → 15	Te	98.3	81	^{123}I (7.4), ^{125}I (0.9)
	22	TeO ₂	98.5	104	^{123}I (<1)

Tabla 2. Características principales de las reacciones empleadas en la producción de ^{124}I [21]

A excepción de la energía del haz incidente, los métodos de producción de ^{123}I y ^{124}I con telurio enriquecido, están basados en los mismos sistemas técnicos, adaptándolos a las configuraciones específicas, en función de la metodología de producción seleccionada. El estudio de los parámetros físicos y químicos, durante y después de la irradiación de los objetivos juega un papel clave. De hecho, la viabilidad económica del método escogido, depende en gran medida en la facilidad de extracción del ^{124}I producido y la posibilidad de recuperar el objetivo. Es más, aquellos métodos que no incorporan estas dos virtudes, pueden no tener viabilidad económica, debido a su alto coste.

En la tabla 2, se distinguen diferentes composiciones utilizadas para la fabricación del objetivo. Esto se debe a que el material utilizado ofrece diferentes propiedades de enfriamiento y densidad de calor acumulada durante la irradiación. Estos dos factores son fundamentales para garantizar la **estabilidad térmica** del objetivo irradiado.

En este sentido, el Dióxido de Telurio ofrece algunas ventajas respecto al Telurio metálico, tales como:

- Mayor punto de fusión (733°C)
- Buenas propiedades de solidificación.

Una vez seleccionado el TeO_2 como la composición principal del objetivo, se han llevado a cabo diferentes combinaciones de éste, con Al_2O_3 , con el fin de mejorar el intercambio de calor. Adicionalmente, se han desarrollado diferentes técnicas de enfriamiento del objetivo, con el fin de mejorar el rendimiento térmico, tales como enfriamiento con agua en la cara posterior, fina capa de agua delante del objetivo, aire presurizado

Otra de las soluciones empleadas para mejorar la transferencia de calor consiste en ampliar la superficie y grosor del área de irradiación, orientando el objetivo en un plano inclinado respecto a la dirección del haz incidente.

El método utilizado en la actualidad para separar el isótopo obtenido, del objetivo de dióxido de telurio, se basa en la utilización de calor. Para ello, el objetivo se coloca en un tubo de cuarzo bajo un flujo de gas, el cual separa los restos de TeO_2 y atrapa el ^{124}I , manteniendo el material objetivo en su soporte. Existen multitud de configuraciones diferentes mediante la variación de las variables involucradas en el método de destilación (variación de temperatura, gas, tiempo o el método de recolección del isótopo).

3.1.2 Caracterización

El isótopo ^{124}I presenta características que lo hacen especialmente atractivo para su aplicación en el diagnóstico de enfermedades, mediante el uso de estudios PET, dentro del ámbito de Medicina Nuclear.

Algunas de estas propiedades se resumen a continuación:

- Propiedades químicas aptas para el marcaje de una amplia variabilidad de moléculas (fibrinógeno, ácidos grasos). Supone la posibilidad del estudio de enfermedades de órganos tales como el cerebro o corazón.
- Mayor periodo de semidesintegración (4.2 días), lo que permite la realización de estudios de imagen durante varios días.

Sin embargo, no todas sus características suponen beneficios para la realización de los estudios de imagen PET. De hecho, algunas de ellas suponen importantes retos a superar por los fabricantes de los equipos PET actuales. Estas desventajas propias de las características del ^{124}I no se dan en imágenes obtenidas con isótopos utilizados tradicionalmente (^{18}F y ^{11}C) y son las siguientes:

- Baja tasa de desintegración de positrones de elevada energía (23%), respecto a otros isótopos utilizados tradicionalmente (96%). Como consecuencia, es necesario ampliar el tiempo de los estudios para alcanzar condiciones estadísticas de conteo similares, a igualdad de actividad.
- Complejo esquema de desintegración, con emisiones gamma de elevada energía (1.7 MeV). Esto requiere una optimización de los parámetros de adquisición de la imagen y correcciones en los procesos de reconstrucción.

3.1.2.1 Propiedades Físicas

Las principales propiedades físicas que describen al isótopo utilizado durante este trabajo son su periodo de semidesintegración y sus características de decaimiento.

El periodo de semidesintegración es de 4.18 días, muy superior a los isótopos utilizados convencionalmente en estudios PET, como por ejemplo, ^{18}F , con 110 minutos.

En cuanto a los modos de decaimiento, se distinguen las siguientes emisiones con las siguientes probabilidades:

- Emisión de positrones: 23%
- Captura de electrones: 61%
- Emisiones gamma

3.1.2.2 Características de Fabricación de la muestra

Las medidas y estudios realizados a lo largo del presente trabajo se han llevado a cabo a partir de las siguientes especificaciones de fabricación de la muestra recibida en el departamento de Medicina Nuclear de la clínica:

Datos del Proceso

Reacción Nuclear	$^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$
Procesado químico	Destilación en seco de iodina, desde un objetivo activado en una solución alcalina
Ensayo	Espectrometría de rayos Gamma. La mayoría de ellos tienen una energía de 603 keV

Tabla 3. Datos del proceso de generación de ^{124}I

Empaquetado

Envase de vidrio con forma de V en su parte inferior, con capacidad para un volumen de 2.0 mL.

Especificaciones del producto

Forma química	^{124}I como ioduro de sodio diluido en NaOH
Fecha de producción	13/01/2014
Fecha de referencia de actividad (ART)	16/01/2014 12:00
Fecha de expiración	26/01/2014 12:00
Actividad (ART)	443.5 Mbq/mL (11.99 mCi)
Concentración de radioactividad (ART)	2242.4 MBq/mL (60.61 mCi/mL)
Pureza del radionucleido (ART)	>99%
Pureza radioquímica HPLC	99.65%
PH	10.2 %

Tabla 4. Especificaciones de la muestra de ^{124}I

3.1.2.3 Esquema de Desintegración del ^{124}I

El ^{124}I , a diferencia de otros isótopos utilizados tradicionalmente en estudios PET, mostrados en el capítulo anterior, presenta un esquema de desintegración mucho más complejo hasta llegar a su estado estable ^{124}Te . Los isótopos utilizados comúnmente decaen siempre hasta su estado estable del nucleótido hijo, no así el ^{124}I , que presenta estados excitados intermedios, con emisiones de diferentes radiaciones.

El esquema de desintegración puede observarse en la figura 26.

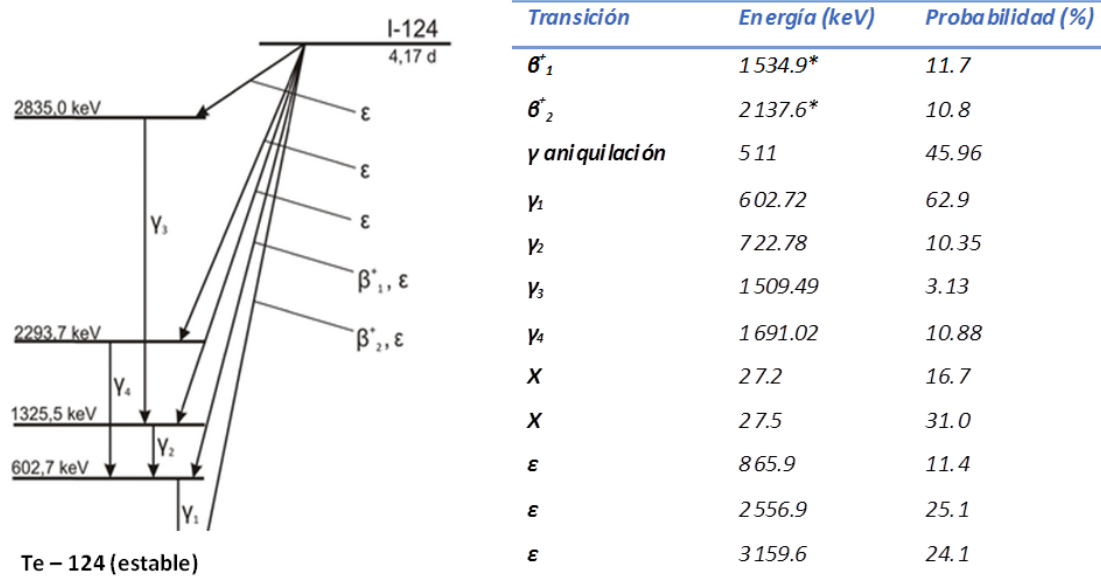


Ilustración 26. Esquema de decaimiento simplificado del ^{124}I * Energía máxima (β^+ : emisión de positrones, γ : emisión gamma, X: emisión de rayos X, ϵ : captura de electrones)

El esquema de desintegración del ^{124}I se compone de emisiones de positrones, captura de electrones, emisión de rayos X y rayos gamma. De acuerdo a la tabla superior, la tasa de emisión de positrones, hasta llegar al estado estable no supera el 22.5%, lo cual implica la necesidad de realizar medidas de mayor duración o adquisiciones con mayor concentraciones de actividad, si queremos mantener la calidad de imagen. Con el mismo tiempo y concentración, la calidad de imagen será peor que con otros isótopos con mayor probabilidad de emisión de positrones. Además, la energía de emisión de estos positrones es más elevada, en comparación con isótopos como ^{18}F , por lo que su alcance es mayor antes de producirse el evento de aniquilación. La presencia de energías superiores se traduce en una reducción de la resolución espacial de las imágenes PET.

Sin embargo, el mayor problema que se puede observar en el esquema de decaimiento, de cara a la obtención de imágenes PET, es la elevada tasa de desintegración del ^{124}I a través de un estado excitado del ^{124}Te que supone la emisión de un fotón de 602 KeV, que además se produce tras la emisión de los positrones. En consecuencia, la producción de los fotones de 511 keV es simultánea (dentro de la ventana de coincidencias del PET) a la emisión de un fotón de 602 keV.

La emisión en cascada de estos fotones gamma, de energías de 602.7 keV, coincide con la ventana energética de detección del PET (típicamente 425 keV – 650 keV), por lo que estos fotones se registrarán como coincidencias erróneas adicionales. Estas coincidencias erróneas pueden producir resultados falsos en la imagen PET, por lo que es

necesario corregirlo en el proceso de reconstrucción posterior u optimizar los parámetros de adquisición de imagen, con el fin de limitar la detección de los fotones en cascada.

Por otro lado, el aumento de coincidencias debido a los fotones gamma y a los eventos de aniquilación hace que el tiempo muerto del sistema aumente.

Otro importante aspecto a destacar en el esquema de decaimiento del isótopo, es la presencia de fotones de baja energía (27 keV), lo cual dificulta la medición de la actividad absoluta de ^{124}I , a través de los diferentes activímetros del departamento, tal y como describiremos en el apartado de calibración cruzada de los activímetros presentes en el departamento. La baja energía de estos fotones introduce una fuerte dependencia de la geometría y el material del vial que contiene la muestra, durante la medición de actividad con el activímetro. Esta dependencia está provocada fundamentalmente por la mayor absorción y potencia de frenado de la cámara de ionización y las paredes del vial, para los fotones de baja energía.

3.2 Espectro de Energía de los fotones

Tal y como se observa en el esquema de decaimiento del apartado anterior, el isótopo ^{124}I emite radiaciones gamma de diferente energía hasta llegar a su estado estable. El estudio del espectro de emisión de este isótopo nos permite conocer la distribución característica de las radiaciones que tienen lugar en él a lo largo del espectro completo. Durante este trabajo se han realizado mediciones de su espectro mediante la utilización dos tipos de detectores presentes en el departamento de medicina nuclear, el contador de pozo y la sonda de captación tiroidea. Las mediciones realizadas proporcionan las principales características del espectro, permitiendo comparar la calibración de ambos equipos y las diferencias entre ellos.

3.2.1 Espectro de energía a través del contador de pozo

La primera medición del espectro del ^{124}I se realiza a través del contador del pozo del departamento.

Para ello, se introduce en el carril del contador de pozo una única muestra del isótopo de estudio, sin fondo, ni fuente de calibración de germanio. La consola del contador de pozo permite seleccionar un programa específico para la medición del espectro, en todos los canales, sin necesidad de seleccionar el isótopo ni la ventana concreta. Los parámetros con los que se configura la medición del espectro son:

- Canal inicial: 10
- Canal final: 256
- Tiempo de medida: 10 seg por canal

De esta forma, el contador de pozo permite obtener el espectro del isótopo radiactivo en base a canales vs cuentas detectadas por minuto. Se identifican los canales con más cuentas en el espectro.

La conversión de canales a energía se realiza gracias a la relación exponencial existente entre estas dos variables, de manera que es posible representar el espectro en su eje energético (keV). Esta relación entre canales y energía se obtiene de los datos de calibración en energía que se reflejan en la tabla 5.

Canal	Energía (keV)
72	56
105	113
112	140
132	208
174	511
209	1022

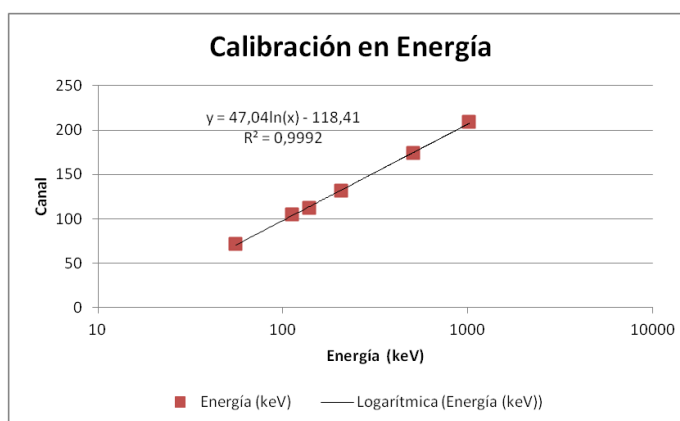


Tabla 5. a) Datos de calibración en energía del contador de pozo. b) Regresión lineal (en escala logarítmica) de la proporcionalidad entre canales y energía del contador de pozo

Una vez obtenidas las cuentas por minuto en cada uno de los canales, y aplicando el correspondiente ajuste exponencial, para la obtención del espectro en términos de energía, se obtiene el espectro (Figura 6).

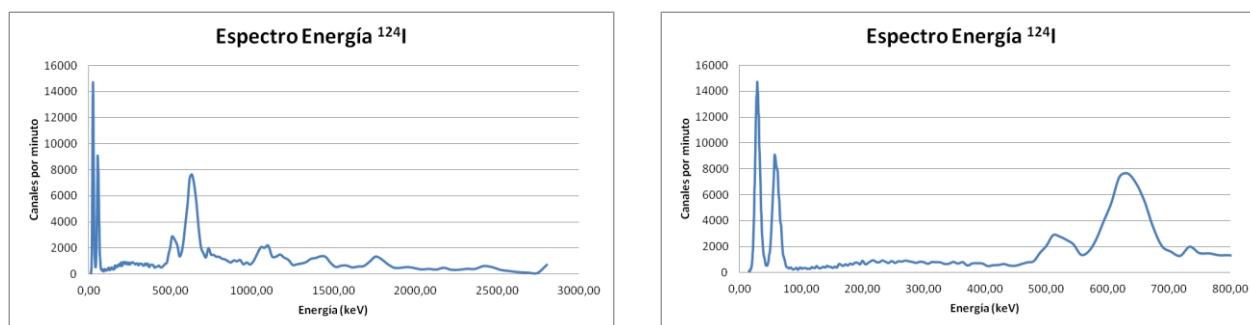


Tabla 6. Espectro de emisión del ^{124}I medido con el contador de pozo. a) Espectro completo. b) Espectro limitado a los canales de interés utilizados en los estudios posteriores de calibración.

En la Figura 6, se puede observar la presencia de varias emisiones. La primera de ellas se corresponde con los picos de baja energía, coincidiendo con la emisión de rayos X, situada a 27 keV. A continuación, se observa el pico correspondiente al proceso de aniquilación, situado a 511 keV. A continuación y con una mayor intensidad, se observa otro pico, alrededor de los 600 keV, correspondiente a la segunda emisión gamma de mayor intensidad.

3.2.2 Espectro de energía de la sonda funcional

La segunda medición del espectro del ^{124}I , se realiza con la sonda de captación tiroidea. Para ello, se toma una muestra de dicho isótopo y se recogen los datos del número de cuentas en el eje de energía proporcionados por el equipo, durante 120 segundos, a través de la gráfica proporcionada por el software del equipo.

Una vez realizada la medida, el software nos proporciona los datos de la tabla 7.

Parámetros de medición del espectro ^{124}I en la sonda de captación (CAPTUS 2000 Thyroid Uptake System)	
Fecha / Hora de adquisición	31/01/2014 12:21:54
Tiempo de la medida	120 segundos
Número total de cuentas	1703607
Tasa de cuentas del espectro completo (cpm)	851804
Corrección de tiempo muerto (2,2us)	1.0322

Tabla 7. Datos de la medición del espectro de ^{124}I con la sonda de captación

El espectro medido con la sonda de captación presenta la en la figura 27.

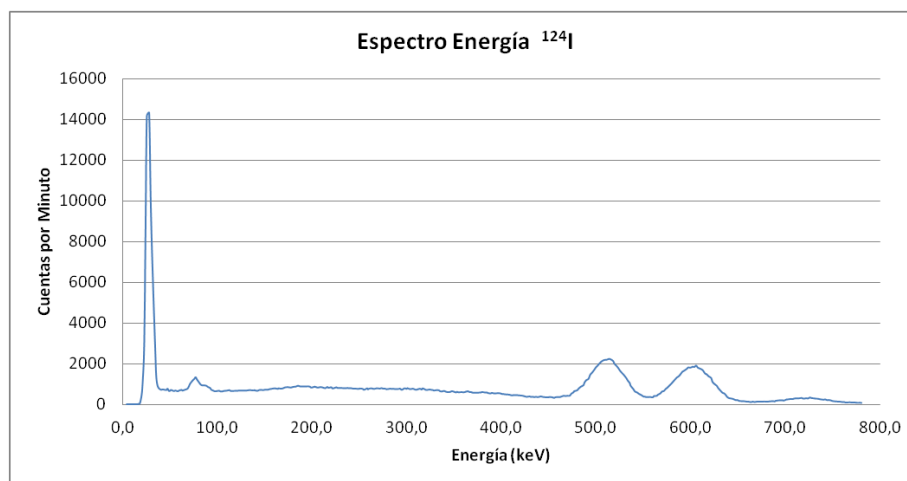


Figura 27. Espectro de emisión del ^{124}I medido con la sonda de captación tiroidea

Al igual que en el caso de del contador de pozo, se aprecian las emisiones gamma que tienen lugar a 511 keV, durante el proceso de aniquilación y la emisión gamma situada a 611 keV. Además, puede observarse un pico de menor intensidad, situado a 723 keV.

3.2.3 Comparación de los espectros medidos

Tal y como se ha observado en los dos apartados anteriores, tanto el espectro obtenido a través del contador de pozo como el obtenido con la sonda de captación permiten detectar los picos de radiación gamma más significativos presentes en el isótopo ^{124}I . Sin embargo, existen diferencias significativas, que pueden observarse al superponer ambos espectros en una misma gráfica, tal y como se muestra en la figura 28.

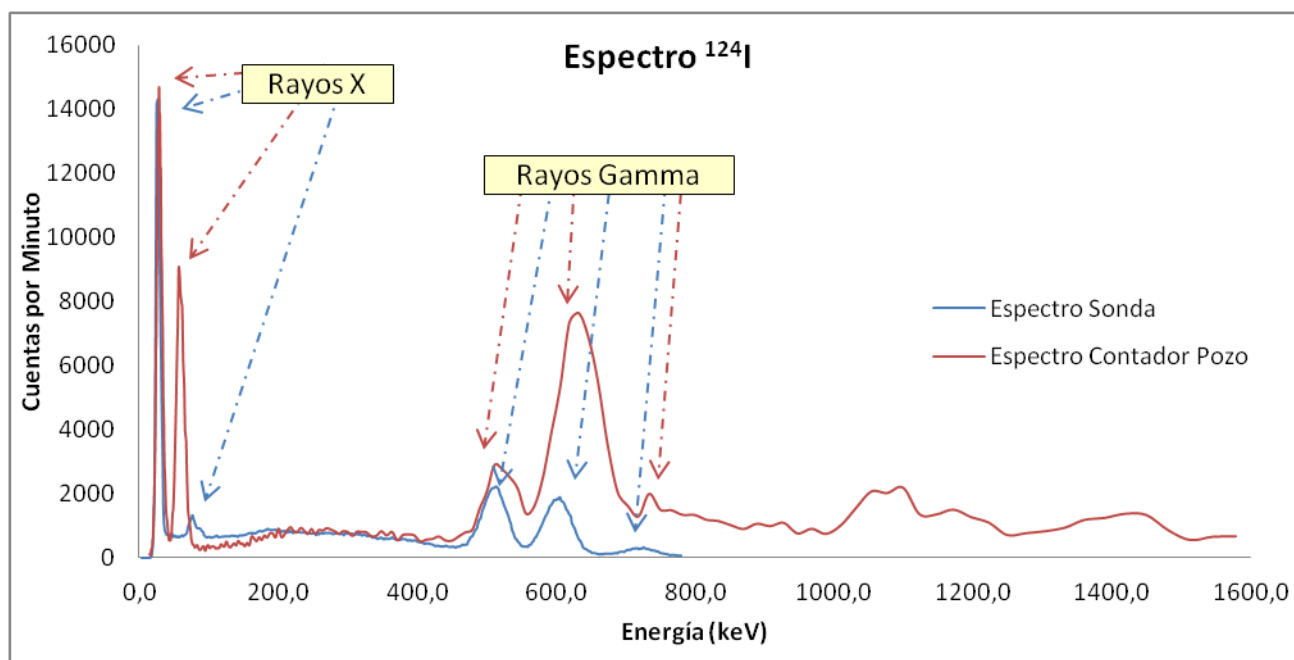


Figura 28. Comparación del espectro de ^{124}I obtenido en la sonda de captación y contador de pozo respectivamente

Ambas gráficas muestran la misma tendencia, pudiéndose detectar en ambos espectros las radiaciones de rayos X situados en la parte inicial del espectro (27 keV) y las tres emisiones de rayos gamma, correspondientes a los tres picos sucesivos, en 511, 603 y 723 keV, respectivamente. El pico observado a 80 keV, puede deberse a emisiones propias del plomo del que se compone la capa de aislamiento del detector, debido a la detección de los rayos X producidos después del efecto fotoeléctrico de los fotones de la muestra en el blindaje de plomo.

La figura muestra una diferencia significativa en la altura de los picos detectados, para cada una de las energías de interés. Esto se debe a que el detector del contador de pozo es más eficiente en todo el rango energético, por su propia geometría de fabricación. En el caso del contador de pozo, el detector rodea completamente a la muestra, con lo que es capaz de captar simultáneamente los dos pares de fotones. En el caso de la sonda, el detector no rodea a la muestra, con lo que en muchos casos, el otro fotón no es detectado.

El espectro del contador de pozo de la figura superior refleja esta eficiencia con la aparición de varios picos suma:

- *Segundo pico de Rayos X más elevado como resultado del efecto suma de la doble detección de los dos pares de fotones a 27 keV.*
- *Pico en torno a los 600 keV, más ancho y elevado en altura que el de la sonda, por la detección de la suma de fotones de 602 keV y 27 keV. Puesto que algunos fotones de 27 keV son detectados como efecto suma en este rango, el pozo detecta menos fotones a la energía de 27 keV.*
- *Pico a 1022 keV, por la detección simultánea de los dos fotones de 511 keV, lo que hace desaparecer fotones en el rango de 511 keV.*

3.3 Calibración cruzada para ^{124}I de la instrumentación de Medicina Nuclear

La utilización de nuevos isótopos en la realización de cualquier estudio dentro del departamento de Medicina Nuclear, supone un trabajo inicial de calibración cruzada de todos los equipos e instrumental que se vea involucrado dentro del trabajo. En el caso de este estudio, ^{124}I .

3.3.1 Propósito

Los objetivos que se pretenden conseguir durante la realización de la calibración cruzada de los equipos son:

- Verificar las posibles diferencias entre equipos del mismo tipo, pero diferentes modelos o fabricantes, situados en las diferentes instalaciones del departamento (activímetro, contador de pozo o PET).
- Comparar la respuesta entre los diferentes equipos utilizados a lo largo del tratamiento llevado a cabo en el paciente. Normalmente, los equipos utilizados son tres, de acuerdo a la fase del tratamiento:
 - El activímetro permite medir la dosis a administrar
 - El contador de pozo se utiliza para medir la actividad en número de cuentas de las muestras de sangre
 - El PET realiza la prueba de imagen para el diagnóstico
- Verificar la influencia de las distintas geometrías utilizadas para contener la muestra en cada una de las medidas realizadas:
 - Vial en el activímetro
 - Jeringa en el activímetro
 - Tubo de Sangre en el contador de pozo
 - Maniquí cilíndrico en el PET

3.3.2 Materiales, equipos e instrumentación

El primero de los materiales necesarios para la realización de la calibración cruzada es el isótopo radiactivo ^{124}I , conocido la actividad certificada por el fabricante y sus principales características. Los datos de la actividad de referencia de la fuente de ^{124}I verificada por el fabricante son los de la tabla 8.

Datos de Actividad de la muestra del Isótopo ^{124}I	
Fecha	16/01/2014
Hora	12.00 am
Actividad (MBq)	443.5
Actividad (mCi)	11.99
Volumen (mL)	0.198
Geometría del vial	Base en V
Periodo de semidesintegración (horas)	100.3

Tabla 8. Datos de actividad de la muestra del Isotopo ^{124}I recibida en el departamento de Medicina Nuclear

Las geometrías utilizadas durante este trabajo y en las que se realizaron las diferentes medidas de actividad son: maniquí cilíndrico, jeringas, tubo de sangre y vial en forma de V, en el cual se recibe la muestra.

El equipamiento y los sistemas de medición se distribuyen en las diferentes instalaciones del departamento de Medicina Nuclear de acuerdo a las actividades que se realizan en cada uno de ellos.

3.3.2.1 Activímetros

En el caso de los activímetros, la calibración cruzada se lleva a cabo midiendo la actividad de la muestra en los distintos equipos que están ubicados en las siguientes instalaciones del departamento:

Área de producción de Radiofarmacia (GMP)

El activímetro, petdoseTM del fabricante Comecer (figura 29), está integrado dentro de la celda de manipulación y dispensación de dosis del área de producción PET del departamento de radiofarmacia.

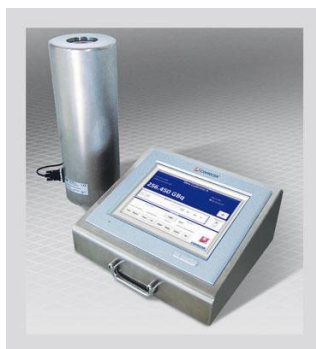


Figura 29. Activímetro de la celda de manipulación y dispensación de dosis del área de producción

Sus principales características se resumen a continuación:

- Acabado en acero inoxidable para facilitar la limpieza y descontaminación
- Compuesto de uno o dos módulos de alta presión, pozo profundo, cámara de ionización acoplada a un sistema electrónico de medida de alta precisión y una consola para la visualización de las medidas. Esta especialmente adaptado para las necesidades de su uso dentro del laboratorio, donde prima el acceso a las botoneras, incluso con guantes.

Sala del microPET

El activímetro (figura 30) situado en esta sala permite calcular las actividades suministradas posteriormente para los estudios PET con pequeños animales.



Figura 30. Activímetro de la sala microPET

En este caso, el equipo utilizado es Atomlab 200 fabricado por Biodex. Sus características más importantes son:

- Consta de una cámara de ionización de baja presión y electrómetro lineal
- Las mediciones de actividad se realizan mediante el electrómetro controlado por microprocesador situado dentro del conjunto de la cámara. La cámara está protegida con un recubrimiento de 6,3 mm de plomo.
- Permite seleccionar 13 isótopos, 10 de ellos ya pre-programados para los radionúclidos más comunes y otros tres a reprogramar según las necesidades del usuario. Existen además 88 isótopos que pueden ser seleccionados dentro del dial de valores posibles de la biblioteca.
- La actividad se muestra en la pantalla, en unidades de mCi o MBq.
- Permite la corrección de la actividad de fondo.

Laboratorio de Medicina Nuclear

El activímetro se utiliza para medir la actividad durante la preparación de los maniquís utilizados en los diferentes estudios.

El activímetro del laboratorio de Medicina Nuclear se corresponde con el modelo Atomlab 500 (figura 31), correspondiente a la evolución Atomlab 200 descrito previamente. Sus características son similares, con algunas mejoras en cuanto al número de isótopos pre-programados dentro de su biblioteca, su pantalla táctil a color, y mejoras en la precisión del circuito de medida.



Figura 31. Activímetro de la sala de medicina nuclear.

3.3.2.2 Contador de Pozo

El siguiente equipo a tener en cuenta en el proceso de calibración es el contador de pozo utilizado para medir la actividad de las muestras de sangre, obtenidas de los pacientes, tras la administración del isótopo. En este caso, la actividad se mide en número de cuentas por minuto.

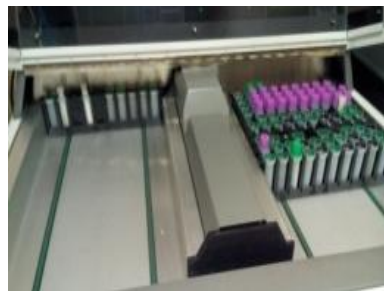
El equipo del que se dispone en el departamento se corresponde con el modelo 1282 CompuGamma CS y se muestra en la figura 32.



(a)



(b)



(c)

Figura 32. (a) Contador de pozo. (b) Consola de configuración (c) carril para la carga de muestras

Se compone de dos módulos:

- Consola de configuración de la medida a realizar. Desde esta consola, conectada al PC, es posible establecer varios parámetros. Los más importantes se indican a continuación.
 - Selección de la ventana del espectro donde se evalúa el número de cuentas que corresponde al ^{124}I
 - Selección del tiempo de medición del número de cuentas por cada tubo introducido en el carril
- Banco de carga de las muestras. Se trata de varios carriles automatizados, con capacidad para 10 tubos por carril. Durante la medición del número de cuentas, cada uno de los tubos se introduce de forma automatizada en la cámara de medida, aislada por un bloque de plomo, durante el tiempo configurado previamente. Transcurrido este tiempo, el equipo proporciona el número de cuentas y cuentas por minuto de cada tubo, así como el tiempo muerto del sistema.

3.3.2.3 Tomógrafos PET/CT

El departamento cuenta en la actualidad con dos modelos híbridos de PET/CT. La combinación PET /CT ofrece al profesional médico una información mixta muy valiosa, ya que permite combinar información funcional y anatómica en una misma imagen, facilitando el proceso de diagnóstico de enfermedades.

A continuación se describen las características principales de cada uno de ellos.

Biograph LSO Duo (Siemens Medical Solutions Inc., Hoffman Estates, IL, USA)

Se trata de un equipo para la adquisición de imágenes anatómicas y funcionales de cuerpo completo, durante el tratamiento y diagnóstico de enfermedades. La figura 33 muestra los componentes PET y TAC, colocados en tándem, durante la fase de instalación en las instalaciones de la clínica.



Figura 33. Biograph LSO Duo durante el proceso de montaje

El equipo combina un detector TAC y PET, unidos en serie de forma eficiente para conseguir un diseño compacto, capaz de reducir el ruido de transmisión de datos y aumentar la fiabilidad del sistema. La apertura y longitud del túnel facilita la colocación del paciente y disminuye la sensación de claustrofobia.

Las características principales del TAC, modelo SOMATOM Emotion Duo son las siguientes:

- SOMATOM Emotion Duo utiliza un sistema detector de doble corte gracias a la utilización de materiales de cerámicas ultra rápidas.
- Velocidad máxima de escaneo continuo de 100 s
- Velocidad de rotación máxima de 75 r.p.m.

El componente PET de este equipo se basa en el multidetector ECAT LSO. Sus principales características se describen a continuación:

- Compuesto por 9216 cristales de ortosilicato de lutecio (LSO) distribuidos en tres anillos de 48 bloques cada uno.
- Diámetro del anillo detector de 824 cm
- 70 cm de apertura del túnel
- Campo Axial de 16.2 cm
- Campo Transversal de 58.5 cm
- Ventana temporal de coincidencia de 6 ns
- Ventana de energía en el rango de 350 a 650 keV
- Cada bloque dispone de una matriz de 8 x8 cristales de 6,45x6,45x25 mm³, acoplados a 4 tubos fotomultiplicadores.
- Modo de adquisición en 3D, puesto que el equipo no incorpora anillos septales.
- Disminución del tiempo muerto y alta relación señal-ruido
- Adquisición y reconstrucción en matrices de 128 x 128, 256 x 256 y 512 x 512

Biograph mCT TrueV (Siemens Medical Solutions, EE.UU)

Este equipo (figura 34) combina un tomógrafo TAC de 64 cortes, modelo Somatom Definition AS y un tomógrafo PET que incorpora las últimas técnicas TOF y PSF. El túnel completo tiene una longitud de 100 cm y una apertura de 78 cm. Adicionalmente, se incorpora el software PETSyngo VG30 para permitir la interacción del usuario con el equipo.



Figura 34. Biograph mCT

A continuación se detallan algunas características propias del TAC, modelo Somatom Definition AS:

- *Adquiere imágenes con espesores de corte en un rango de 0.5 a 20 mm.*
- *El tiempo de rotación mínimo es de 0,30 s.*
- *Los valores de tensión del tubo son 80, 100, 120 y 140 kV y la corriente del tubo puede variar de 20 hasta 800 mA.*
- *El tiempo máximo de adquisición por espirales de 80 s.*
- *La resolución espacial de la imagen reconstruida es de 0,24 mm.*
- *El equipo de 64 cortes incorpora la tecnología de doble foco en el tubo de rayos x.*

En cuanto a las características del equipo PET, se puede destacar las siguientes características del equipo:

- *El túnel correspondiente al PET se compone de 32.448 cristales de LSO distribuidos en 4 anillos, con un diámetro de 84,2 cm, agrupados en 48 bloques detectores.*
- *Cada bloque dispone de una matriz de 13 x 13 cristales de 4 x 4 x 20 mm.*
- *El campo transaxial de visión es de 70 cm y el axial de 21,8 cm, que corresponde a la opción TrueV (Siemens Medical Solutions) frente al campo estándar de 16,2 cm.*
- *La imagen reconstruida se compone de 109 planos, con un espesor de corte de 2 mm.*
- *Modo de adquisición en 3D, puesto que el equipo no incorpora anillos septales.*
- *La configuración de las líneas de coincidencia entre cristales de distintos anillos permite una diferencia máxima entre ellos de 49 anillos.*
- *En el tomógrafo hay 55 anillos: 52 anillos de detectores (4 bloques con 13 cristales cada uno) y 3 anillos virtuales, que corresponden a la posición física entre cada 2 bloques contiguos; de modo que el número de planos de la imagen 109 se corresponde a los 55 planos directos y 54 planos cruzados del segmento 0.*
- *La adquisición se realiza con una ventana energética de 435 keV a 650 keV, siendo la ventana de coincidencia de 4,06 ns.*
- *La resolución energética media para todos los cristales es del 11,7% a 511 keV. El ángulo de aceptación es de 13,2.*

Resumen de Características

La siguiente tabla resume las características principales de los dos PET –CT utilizados durante el estudio:

Característica	Biograph LSO Duo	Biograph mCT TrueV
Tamaño del cristal (mm)	6,45×6,45×25	4x4x20
Nº Cristales	9216	32448
Tipo de Cristal	LSO	LSO
Campo Axial (cm)	16.2	21.8
Campo Transaxial (cm)	58.5	70
Modo de Adquisición	3D	3D
Ventana de coincidencia (ns)	6	4.06
Ventana de energía (keV)	350 - 650	435 - 650

Tabla 9. Características principales de los equipos PET-CT del departamento de Medicina Nuclear

3.3.3 Procedimiento

A continuación se describen los pasos seguidos para la verificación de la calibración cruzada con ^{124}I llevada a cabo en cada uno de los equipos descritos.

1. Medición de la actividad de la fuente de ^{124}I en cada uno de los activímetros existentes en el departamento, en su envase original (vial con base en V).
2. Reparto de actividad para las pruebas de calibración/sensibilidad del μPET , PET y del contador de pozo
3. Comprobación de la influencia de la geometría de los envases en la medición de los activímetros
4. Medición de la actividad en el contador de pozo en cuentas por minuto para el análisis de su eficiencia
5. Registro del SUV en los equipos PET/CT del departamento

3.3.4 Análisis de resultados

A continuación se detallan los resultados obtenidos tras las medidas de actividad realizadas con ^{124}I .

3.3.4.1 Medida de actividad en el vial original con varios activímetros

Las medidas de actividad se han realizado en los activímetros del departamento descritos en el apartado anterior, en distintas horas del día, por lo que es necesario tener en cuenta el decaimiento radiactivo en cada una de las medidas, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$A(t \ 1/2) = A_0 e^{\frac{-\ln(2) \cdot t}{T_{1/2}}}$$

A_0 corresponde a la actividad en el instante 0, $T_{1/2}$ corresponde al periodo de semidesintegración (100.3 h) y A la actividad en el instante t.

La unidad original utilizada para expresar la actividad es el curio (Ci), el cual se define como la actividad de una muestra en la que ocurren 3.7×10^{10} desintegraciones por segundo. En el sistema internacional de medida, la unidad

para expresar la actividad es el bequerelio (Bq), el cual se define como una desintegración por segundo. Según esta definición, la ecuación de transformación entre ambas unidades de medida es la siguiente:

$$1\text{Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ s}^{-1} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq} = 37\text{GBq}$$

La tabla 10 muestra las actividades registradas en cada uno de los activímetros en el vial original.

- GMP: Identifica al activímetro del área de radiofarmacia
- MN: Identifica al activímetro de la sala de medicina nuclear.
- μPET : Identifica al activímetro de la sala del μPET

Fecha	GMP	μPET (mCi)	MN (mCi)
Hora	12:23 h.	12:33 h.	12:40 h.
Medida (mCi)	12.049	12	10.02
Valor Esperado (mCi)	11.96	11.94	11.93
Error (%)	0.75	0.46	19.11

Tabla 10. Actividad de la muestra recibida en cada activímetro del departamento (el 16/01/2014)

La figura 35 ilustra de forma más intuitiva las diferencias existentes entre los distintos activímetros.

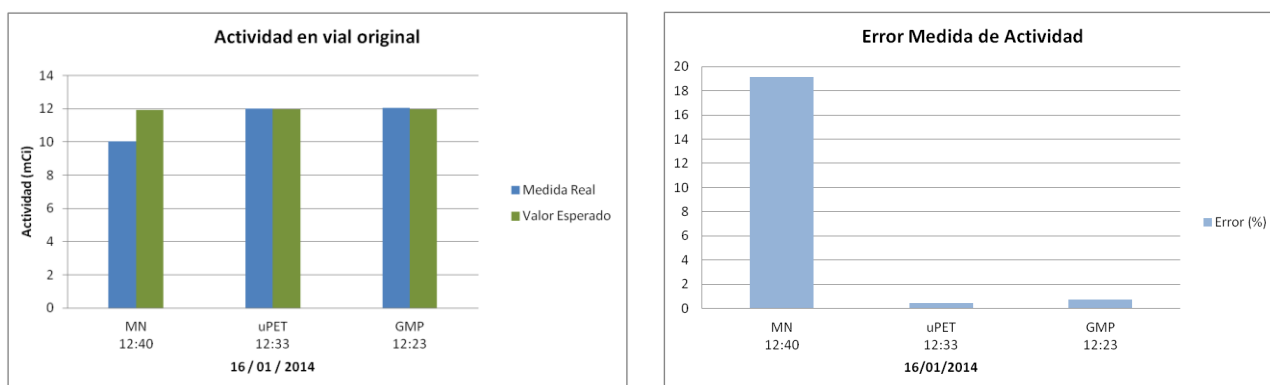


Figura 35. Medidas de actividad y error en cada uno de los activímetros

El activímetro utilizado en la sala del microPET, a diferencia del activímetro de MN (precalibrado de fábrica), no tiene un selector precalibrado para el isótopo de ^{124}I , por lo que se ajusta manualmente, moviendo el dial hasta el factor 9.8, donde se alcanza la actividad certificada del fabricante de 11.99 mCi. Por esta razón, este equipo muestra el error más bajo. En el caso del activímetro GMP, éste tampoco tiene un selector precalibrado para el ^{124}I , pero el personal del laboratorio realizó la calibración, tras medir una muestra de yodo recibida en el departamento, semanas antes. En este activímetro, el error es algo superior (0.75%).

Sin embargo el mayor desfase se observa en el activímetro de la sala de medicina nuclear, donde el error asciende a 19.11 % en valor absoluto. Sin embargo, éste es el único con calibración de fábrica para el isótopo ^{124}I , aunque

probablemente, se realizara en distintas condiciones de geometría. La influencia de la geometría de los envases utilizados en la medición de actividad se analizará más adelante.

3.3.4.2 Reparto de actividad entre equipos

El siguiente paso es el reparto de actividad entre los distintos equipos en los cuales se llevarán a cabo diferentes pruebas de calibración. Tomando las medidas en el activímetro de la sala del microPET, los 12 mCi recibidos se reparten de acuerdo al esquema de la figura 36.

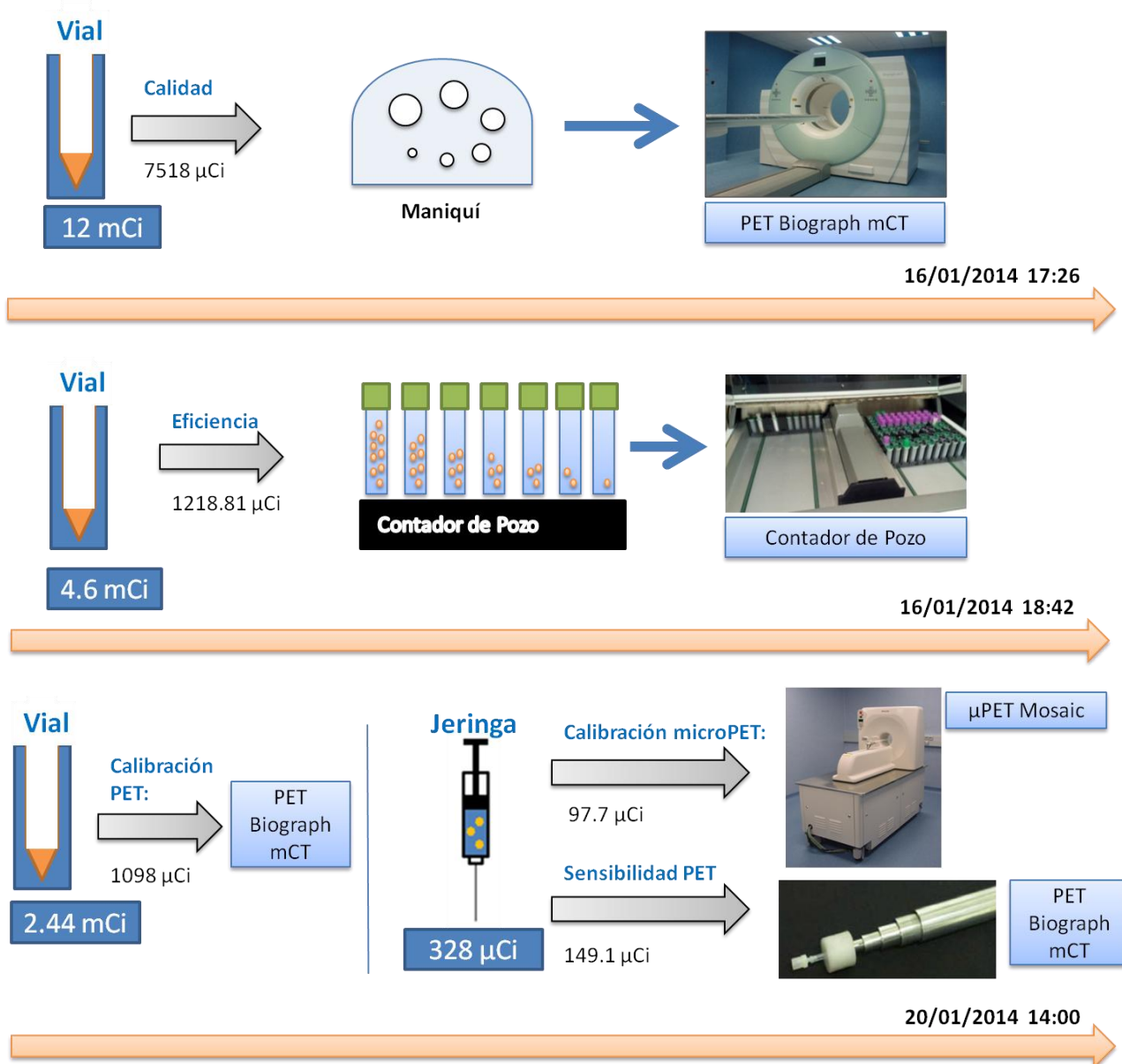


Figura 36. Reparto de Actividad entre las distintas pruebas y equipos del departamento

De acuerdo a la figura 36, y en función de los equipos, el reparto de actividad se resumen en:

- MicroPET: 97.7 μCi
- PET mCT:
 - Sensibilidad: 149.1 μCi
 - Calibración: 1098 μCi
 - Calidad: 7518 μCi
- Contador de pozo: 1218.81 μCi

3.3.4.3 Medida de actividad en diferentes geometrías con distintos activímetros

Antes de realizar el reparto de actividad, hemos observado la diferencia de medidas de actividad entre los activímetros de medicina nuclear y la sala del μPET utilizando como recipiente el vial original. A continuación, nos centramos en estos dos equipos para averiguar si esta diferencia se mantiene en función de la geometría del recipiente en el que se realiza la medida.

Para ello se realizan medidas en tres tipos de geometrías diferentes: vial, jeringa y tubo. En el caso del tubo, este se ha sujetado adicionalmente con dos tipos de soportes de distinto material (cristal y plástico), para observar posibles diferencias. Los resultados que se presentan en la tabla 11 corresponden a la fecha 20/01/2014.

Geometría	MN (mCi)	microPET(mCi)	Error Relativo (%)
Vial	1870	2240	19.78
Jeringa	272	328	20.58%
Tubo Verde (Cristal)	481	573	19.12%
Tubo Verde (Plástico)	514	617	20.03%

Tabla 11. Medidas de actividad entre los activímetros de la sala de Medicina Nuclear y microPET, en diferentes tipos de recipientes

De acuerdo a los resultados observamos que la diferencia de medida de actividad entre los dos activímetros es independiente de la geometría, ya que el error relativo permanece constante en todos ellos. Existe un error entre activímetros. La actividad medida por el activímetro de la sala de Medicina Nuclear es aproximadamente un 20% inferior, independientemente de la geometría utilizada para contener la muestra.

Además, las medidas realizadas en el tubo verde, con distintos soportes (cristal, plástico) indican que los diferentes materiales afectan a la medida tomada por el activímetro. Según los datos de la tabla superior, existe un error relativo del 6-7% entre las medidas realizadas en tubos de cristal o plástico, para el activímetro de MN y microPET respectivamente. El cristal absorbe más radiación, por lo que la medida es inferior. Esto hace pensar, que la geometría del vial en V, con una mayor cantidad de material alrededor del isótopo afecta a la medida de actividad de los activímetros por los fotones de baja energía.

Tal y como ya se ha indicado en el apartado correspondiente a las medidas realizadas en el vial, esta diferencia del 20% puede deberse a que la calibración de fábrica para el isótopo ^{124}I se realizara para otra geometría distinta a la del

vial, sin tanto vidrio absorbente. En ese caso, las medidas obtenidas con este activímetro pueden ser más realistas en el caso de utilizar jeringas.

3.3.4.4 Influencia de la geometría en la medida de actividad en los activímetros

Los resultados del apartado anterior, demuestran que los activímetros utilizados para la cuantificación de la actividad de las muestras de ^{124}I presentan variaciones considerables entre ellos. Este problema se agrava aún más con el uso de diferentes geometrías en el recipiente de la muestra.

Existe un error asociado a la geometría, el cual puede deducirse de las medidas de actividad tomadas con el activímetro de microPET en el vial antes y después de traspasar parte de su contenido a la Jeringa, para la prueba de calibración del PET, a fecha 20/01/2014 a las 18:00 (tabla 12).

Actividad (mCi) Vial (Antes)	Actividad (mCi) Extracción Jeringa	Actividad(mCi) Vial (Después)	Actividad Esperada Jeringa (mCi) (Resta vial)	Error Relativo (%)
2195.55	1082	1369.93	825	23%

Tabla 12. Error asociado a la geometría de acuerdo a las medidas tomadas con el activímetro de la sala de microPET

Es obvio que la actividad que sale del vial debería ser idéntica a la actividad medida en la jeringa. Sin embargo, y de acuerdo a la tabla superior, existe un error relativo del 23% entre la actividad obtenida como resta de las actividades del vial y la que se mide finalmente en la jeringa. Esto confirma que existe una importante diferencia según geometrías.

Los problemas para medir la actividad absoluta del ^{124}I se debe a:

- Los fotones de baja energía (27 keV) obstaculizan la medición de actividad y la hacen muy dependiente de la geometría de la muestra y material del vial. Esto se debe principalmente a la mayor absorción de la cámara de ionización y potencia de frenado de las paredes del vial para estos fotones de baja energía.

Según Veronika Preylowski, Susanne Schlogl y col. este problema puede ser superado mediante la colocación de un blindaje de cobre cilíndrico de 1 mm de espesor, entre la muestra y la pared de la cámara de ionización [2].

3.3.4.5 Calibración del contador de Pozo

El contador de pozo es el equipo en el cual se mide la actividad existente en las muestras de sangre de los pacientes. Por esta razón, es importante verificar el funcionamiento del equipo, previa a su utilización con el nuevo isótopo ^{124}I . Para ello, se parte de la actividad total (1218.81 μCi), cantidad lo suficientemente grande como para poder medirla con una buena precisión. A continuación se reparte en varios tubos, de forma proporcional, según la disolución aplicada a cada uno de ellos, con el fin de disponer de un rango de actividad que pueda ser medido por el contenedor de pozo.

Una vez preparadas las muestras, y teniendo en cuenta el espectro del ^{124}I , se selecciona la ventana o ventanas del espectro en las que se realizarán las medidas. Según el espectro proporcionado por el contador de pozo, las ventanas seleccionadas se muestran en la figura 31.

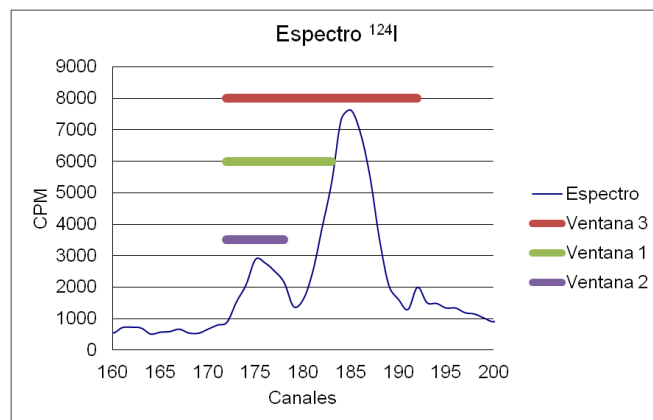


Figura 38. Rango de ventanas seleccionadas para las medidas en el contador de pozo. Ventana 1: Canal 172- 183. Ventana 2: Canales 172 – 178. Ventana 3: Canales 172 - 192

La selección de estas ventanas se realiza con el objetivo de observar el comportamiento del contador de pozo en los dos picos de radiación gamma observados en el espectro. Según esto se seleccionan los siguientes rangos:

- Ventana 1: Compreendida entre los canales 172 – 183. Seleccionada por corresponderse con la ventana de trabajo del ^{18}F (Incluye el pico de 511 keV, en este caso, con parte del pico de 600).
- Ventana 2: Compreendida entre los canales 172-178. Comprende exclusivamente el primer pico de radiación gamma.
- Ventana 3: Compreendida entre los canales 172 – 192. Comprende los dos picos de radiación gamma observados en el espectro.

Los tubos se midieron durante varias semanas para evaluar la reproducibilidad y determinar el rango de actividad de la muestra que no saturaba al equipo, por un tiempo muerto muy elevado. El tiempo de contaje establecido para cada tubo es de 1 minuto para durante las medidas de las 4 primeras semanas, y de 10 minutos para la última de las medidas tomadas, con el fin de mejorar el contaje, una vez que el tiempo muerto a disminuido por la disminución de actividad de las muestras.

Seleccionados todos los parámetros, se realizan varias medidas de contaje en las tres ventanas, para cada uno de los tubos, durante el periodo de un mes. El objetivo es obtener la eficiencia del contador de pozo ($\text{CPM}/\mu\text{Ci}$) para cada tubo en las diferentes ventanas a lo largo del tiempo, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Eficiencia} = \text{CPMmedidos} / \text{actividad } (\mu\text{Ci})$$

El cálculo de eficiencia se realiza para todos aquellos tubos donde el error relativo es menor del 1%. Para ello, sólo se tienen en cuenta aquellas medidas donde el número de cuentas registradas en cada tubo por el contador de pozo es

superior a 10000. Un número inferior de cuentas no garantiza resultados fiables. Este número de cuentas mínimo se obtiene teniendo en cuenta que los procesos radiactivos siguen una distribución estadística de tipo Poisson, donde el error asociado a una medida es la raíz cuadrada del valor medido:

$$\text{Error Relativo de una medida} = \frac{\text{error}}{\text{valor medido}} = \frac{\sqrt{\text{valor medida}}}{\text{valor medida}}$$

Luego, de acuerdo a la ecuación superior, un error del 1%, implica un número de cuentas de 10000.

Los tubos 6 y 7 no cumplieron este requisito en ninguna de las medidas realizadas a lo largo de las 5 semanas de toma de medidas, por lo que se descartaron como resultados válidos. Adicionalmente, el tubo 1 correspondiente al de mayor actividad, se descartó debido a su elevado tiempo muerto observado en las medidas obtenidas.

Las siguientes gráficas muestran la evolución de los datos de eficiencia a lo largo del tiempo en cada uno de los tubos, para cada ventana evaluada, con un tiempo de medida de 1 minuto por tubo.

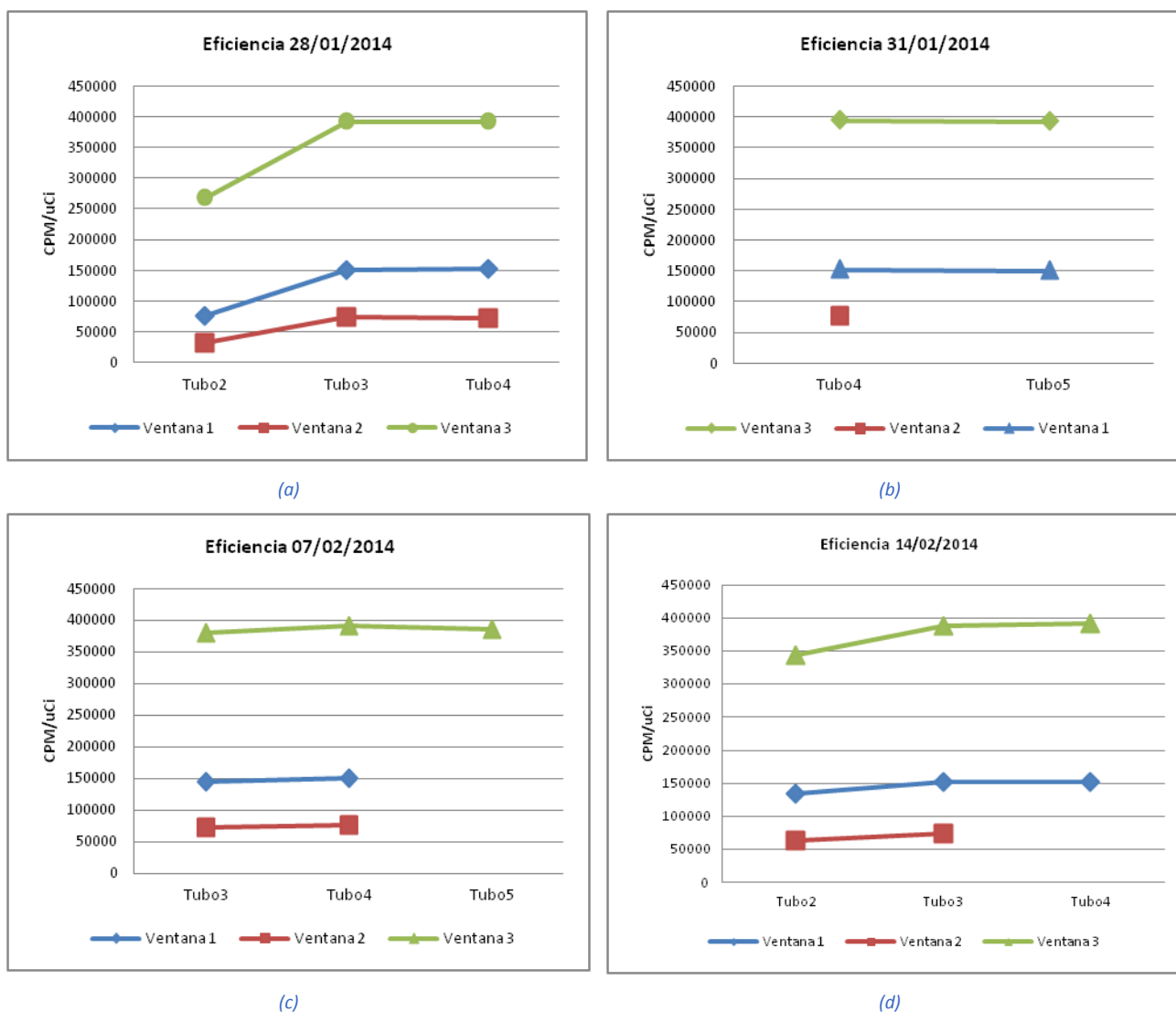


Figura 39. Eficiencia del contador de pozo en cada ventana, para cada uno de los tubos con isótopo ^{124}I . (a) (b) (c) (d) Eficiencia con un tiempo de medida de 1 minuto por tubo.

La siguiente figura corresponde a las medidas realizadas durante la última semana. Por ello, se consiguen datos con mejor fiabilidad estadística, tal y como se observa en la figura 40.

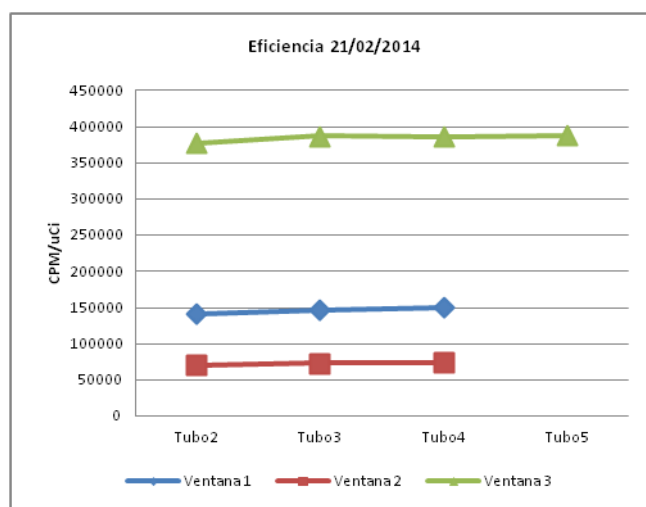


Figura 40. Eficiencia con un tiempo de medida de 10 minutos por tubo

La figura superior, correspondiente a la medida de 10 minutos de duración por tubo, es la medida donde se consiguen más datos con fiabilidad estadística, manteniéndose constante para los tubos 2, 3 y 4 (en el caso de las ventanas 1 y 2) y para los tubos 2, 3, 4 y 5 (en el caso de la ventana 3). Como era de esperar, la ventana 3, la cual comprende los dos picos de radiación gamma detectado en el espectro, presenta en todos los casos, una mayor eficiencia.

Este hecho se debe a dos mejoras sustanciales en el momento de la toma de las medidas:

- Disminución del tiempo muerto, al caer la actividad de las muestras contenidas en el carril, por el paso del tiempo
- Aumenta el tiempo de medida por tubo en un factor 10, con lo que se mejora el número de cuentas registradas

La ventana 3, por la estabilidad de sus medidas, posibilidad de medida de varias proporciones de los tubos y comprender los dos picos de radiación gamma presentes en el isótopo ^{124}I puede considerarse una buena selección para la realización de las medidas.

Conocer la relación de eficiencia del pozo en cada una de las ventanas permite obtener la actividad (μCi) de las muestras medidas en él. Este dato puede deducirse como media de cada una de las medidas presentadas en la imagen superior y se resume en la tabla 15:

Ventana	Eficiencia (CPM/ μCi)
1	145935
2	72263
3	384474

Tabla 15. Eficiencia del pozo en cada ventana de estudio

3.3.4.6 Registro del SUV en los equipos PET/CT

El SUV (del inglés, *Standardized Uptake Value*) es una medida semicuantitativa, obtenida a partir de la imagen de concentración del isótopo, normalizada a la actividad inyectada y al peso del paciente. Para el caso de una distribución uniforme de actividad el SUV es igual a la unidad, tal y como se desprende de su fórmula de cálculo:

$$SUV = \frac{\text{Concentración de Actividad } (\frac{Bq}{cm^3})}{\frac{\text{Actividad Administrada (Bq)}}{\text{Masa (gr)}}}$$

Este parámetro es un indicador importante para caracterizar inicialmente la malignidad o benignidad de un tumor. En el caso de comparar una lesión con su entorno, el SUV = 1 indica benignidad (regiones de captación semejante), mientras que a medida que se separa de dicho valor, la diferenciación es un indicador de patología.

El registro de este parámetro en sendas adquisiciones de los dos PETs existentes en el departamento, Biograph Duo y Biograph mCT, nos proporciona una idea de su calibración cruzada para el isótopo ^{124}I . Para ello, se utiliza en ambos casos, el maniquí cilíndrico uniforme de dimensiones y peso conocido, en el cual se introduce una actividad también conocida de ^{124}I .

Para la realización de la medida se utilizó un maniquí Jaszczak como el que se muestra en la figura 41, cuyas dimensiones de su cilindro interior son de 21.6 cm de diámetro, 18.6 cm de altura y 3.2 mm de grosor.



Figura 41. Maniquí Jaszczak

Puesto que la fuente radiactiva introducida en el maniquí se distribuye uniformemente a lo largo de su volumen, la calibración será tanto mejor cuanto su valor de SUV proporcionado tras la adquisición del PET, más se acerque a la unidad.

Puesto que la actividad administrada medida varía en función del activímetro utilizado (tal y como se ha visto en el apartado 1.5.4.1), el cálculo de SUV realizado a lo largo de este estudio presenta variaciones en función del activímetro de referencia.

Tomando el dato de actividad proporcionado por el activímetro de la sala del microPET, el registro de SUV se realiza a partir de una actividad administrada de 859 μCi en ambos equipos, obteniéndose los siguientes resultados:

PET	Fecha	Protocolo PET	Actividad Administrada (μCi)	Serie	SUV	Ratio Duo/mCT
Biograph Duo	19/02/2014 18:20	WB I124	859	WB	0.73	--
Biograph mCT	20/02/2014 17:00	LMI124	734.4	UltraHD	0.57	1.28

Tabla 16. Registro de SUV para los equipos PET existentes en el departamento. La actividad administrada en el caso del PET/CT Biograph mCT está afectada por el factor de decaimiento

Tal y como se observa en los resultados, existe un error del 28% entre el cálculo de SUV proporcionado entre los dos equipos. En cualquier caso, ninguno de ellos alcanza el valor $\text{SUV} = 1$ esperado, para el caso de ^{124}I .

Esta diferencia puede deberse a varias causas:

- Coincidencias de fotones aleatorios, debido a la radiación gamma a 603 keV. El PET modelo Biograph mCT corrige automáticamente este efecto, no así el modelo Biograph Duo. A pesar de esta corrección el valor de SUV es inferior en el caso del PET Biograph mCT.
- Por otro lado, la ventana de energía en los dos modelos de PET evaluados, es distinta, 350-650 para el Biograph Duo y 435-650 para el Biograph mCT. Este hecho puede justificar la diferencia del valor de SUV entre PETs, al detectarse más fotones al ampliar el rango de la ventana.
- La medida de las dosis se han realizado en el activímetro microPet, con geometría jeringa, mientras que la calibración está hecha en un vial de vidrio con geometría en V. El error puede no estar en el PET sino en la actividad introducida como dato de entrada al equipo, para la realización y cuantificación del estudio. Si hacemos la corrección de jeringa (como $\text{SUV}/0.762$) entonces el SUV es 0.96 y 0.74 para el DUO y el mCT

Actualmente, los estudios de aplicación clínica se realizan con el tomógrafo mCT, por lo que hasta una nueva calibración de los equipos con un nuevo lote de actividad certificada de $\text{I-}^{124}\text{I}$, se determinan las siguientes conclusiones prácticas:

- Se considera correcta la calibración del activímetro microPET con geometría original
- Corregir el valor de la actividad medida con jeringa en el microPET con un factor 0.762

4. Control de calidad NEMA. Prueba de Sensibilidad

Este capítulo describe el procedimiento y resultados obtenidos en la prueba de sensibilidad según el protocolo NEMA NU2-2007, con el isótopo en estudio, ^{124}I , realizada en los equipos PET/CT del departamento de Medicina Nuclear.

4.1 Control de Calidad

El término “Control de Calidad” hace referencia a las medidas específicas realizadas con el objetivo de garantizar el correcto funcionamiento de un determinado procedimiento. En el caso del control de calidad en equipos PET/CT, las pruebas que lo componen forman parte del programa de garantía de calidad del equipo y su realización periódica está encaminada a conseguir los siguientes objetivos:

- Caracterización del funcionamiento del equipo
- Verificación de las prestaciones y ventajas descritas por el fabricante del equipo
- Trasladar los resultados a las pruebas de imagen obtenidas en pacientes
- Predecir la bondad de los estudios con pacientes

4.1.1 Pruebas de control de calidad

El conjunto de pruebas que componen el control de calidad de un equipo PET / CT pueden clasificarse en pruebas de aceptación, de constancia o ambas. En el caso de las pruebas de aceptación, permiten establecer los valores de referencia a comparar posteriormente con los valores obtenidos regularmente. Por otro lado, las pruebas de constancia, garantizan la estabilidad del funcionamiento del equipo a lo largo del tiempo.

Actualmente existen varias organizaciones encargadas de recomendar controles de calidad en el área de medicina nuclear, tales como:

- OIEA: Organismo Internacional de Energía Atómica
- ACR: Colegio Americano de Radiología
- NEMA: Asociación Nacional de Fabricantes Eléctricos



Figura 42. Instituciones responsables del control de calidad de equipos médicos, PET / CT

Cada una de estas organizaciones ha publicado diferentes estándares y normalizaciones para caracterizar las pruebas de control de calidad. Estas publicaciones proporcionan directrices para la aplicación de los programas de control de calidad, al especificar procedimientos para evaluar el funcionamiento de los equipos PET. Los resultados obtenidos pueden utilizarse para las pruebas de aceptación. Permiten una comparación entre sistemas PET de diferentes fabricantes, así como asegurar el cumplimiento especificado por el fabricante en la compra del equipo.

Entre todas ellas, destacan las siguientes:

- IAEA Human Health Series N°1. Quality Assurance for PET and PET/CT Systems
- NEMA Standards Publication NU2. Performance Measurements of Positron Emission Tomographs

- ACR PET Phantom Instructions for Evaluation of PET Image Quality

De acuerdo a esta clasificación, y las publicaciones señaladas anteriormente, la siguiente tabla resume las pruebas más importantes que se engloban en el control de calidad de un equipo PET / CT, así como su objetivo de realización. La realización de estas pruebas se lleva a cabo dentro del departamento de Medicina Nuclear. De hecho, todos los equipos utilizados en este estudio están sometidos a un programa de control de calidad rutinario con resultados dentro de los rangos normales de operación.

Prueba	Propósito	NEMA NU2 2007	NEMA NU2-1994	IAEA 2009	Aceptación*	Frecuencia*
Prueba de estabilidad	Evaluación la estabilidad de funcionamiento de los detectores y posibles cambios repentinos	X		X		Diaria
Resolución espacial	Medir la anchura en la imagen reconstruida de la función PSF de una fuente puntual. Representa la capacidad de distinguir dos puntos entre sí.	X	X	X	SI	
Sensibilidad	Medir la capacidad de detectar positrones así como registrar el ritmo de detección de coincidencias verdaderas por unidad de concentración de radiactividad	X	X		SI	
Radiación dispersa, pérdida de cuentas y sucesos aleatorios	Medir la sensibilidad relativa a los fotones dispersos, así como evaluar el efecto del tiempo muerto y la generación de sucesos aleatorios	X	X	X	SI	
Corrección de sucesos por pérdida y aleatorios	Medir la exactitud de las correcciones por tiempo muerto y sucesos aleatorios en las imágenes resultantes	X	X		SI	
Calidad de Imagen y exactitud de corrección de atenuación, dispersión y cuantificación	Recreación de imágenes simulando un estudio de cuerpo entero con lesiones frías y calientes, para medir la calidad de imagen por medio del contraste y la variabilidad del fondo	X		X	SI	Anual
Resolución energética	Mide la capacidad para distinguir dos emisiones energéticas cercanas entre sí. Calibración y estabilidad de los fotomultiplicadores			X	SI	
Resolución temporal para TOF	Mide la diferencia de tiempos de llegada de dos fotones en coincidencia, con lo que conocer la localización del suceso de aniquilación en la LO			X		
Rastreo PET en modo clínico	Comportamiento del equipo en su uso clínico (adquisición, reconstrucción, movimiento de camilla, atenuación, corrección de imágenes PET / CT)			X	SI	Diaria
Uniformidad tomográfica	Mide las desviaciones en la imagen reconstruida de una respuesta uniforme		X	X		Trimestral
Calidad de imagen rutinaria	Evalúa la estabilidad de la calidad de la imagen PET (uniformidad tomográfica, concentración de radiactividad y resolución espacial)			X		Trimestral

Tabla 17. Pruebas de control de calidad en equipos PET/CT. * La clasificación según frecuencia y prueba de aceptación se considera únicamente en las normas IAEA.

4.1.2 **Protocolo NEMA: Estándar NU2-2007**

La Asociación Nacional de Fabricantes Eléctricos (NEMA) es la asociación de fabricantes de equipos eléctricos e imagen médica, fundada en 1926 en Virginia (USA). Actualmente está formada por más de 400 empresas que fabrican diferentes equipos utilizados para la generación, transmisión, distribución y uso final de electricidad, así como equipos de diagnóstico mediante imagen médica.

NEMA se encarga del desarrollo de estándares técnicos de interés tanto para la industria como para los usuarios, así como la recopilación y análisis de los datos procedentes de la industria.

El estándar NEMA NU2-2007 especifica las pruebas y el procedimiento a seguir para la evaluación de un sistema PET. Los resultados obtenidos son suministrados por los fabricantes como especificaciones o características del equipo contra las que se puede comparar el correcto funcionamiento del equipo. El estándar está descrito para el uso del isótopo ^{18}F .

4.2 **Prueba de Sensibilidad según NEMA NU2-2007 para ^{124}I**

El objetivo de este capítulo es validar los resultados de la prueba de sensibilidad según la publicación NEMA NU2-2007, para el uso del ^{124}I en los dos equipos PET / CT existentes en el departamento, comparándola con los resultados obtenidos para ^{18}F en esta misma prueba.

4.2.1 **Definición de sensibilidad**

La sensibilidad de un PET se define como el número de cuentas por unidad de tiempo que son detectadas por el equipo, por cada unidad de actividad presente en la fuente radiactiva. Su unidad habitual es cps/ μCi o cps/kBq.

La sensibilidad depende de tres factores a considerar:

- Eficiencia de la geometría
- Eficiencia de detección
- Configuración de la ventana del analizador de altura de pulsos (PHA – “Pulse Height Analyzer”).

Según estos factores, la sensibilidad del sistema para una fuente puntual colocada en el centro del anillo puede expresarse de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$S = 100 \times \frac{\varepsilon^2 \varphi \Omega}{4\pi} \quad (\%)$$

Donde ε es la eficiencia del detector, Ω el ángulo sólido y φ la fracción de empaquetado producida por el propio proceso de fabricación del sistema PET, que reduce la eficiencia total. La ecuación superior es válida para una fuente puntual situada en el centro del anillo, sin embargo, la sensibilidad decae gradualmente a medida que nos acercamos a los extremos del anillo.

La sensibilidad del PET se ha visto aumentada con los equipos multianillo, así como con los modos de adquisición en 3D que eliminan los anillos septales. Todo ello aumenta la eficiencia geométrica, permitiendo registrar un mayor número de coincidencias.

La sensibilidad de un PET para una fuente de volumen pequeño es de aproximadamente 0.2 – 0.5% para adquisición en modo 2D y de 2 al 10% para adquisición 3D, mucho mayor, comparándola con el 0.01 – 0.03% obtenido habitualmente para estudios con equipos SPECT.

La sensibilidad es un dato proporcionado por el fabricante del equipo como un parámetro de especificación más del mismo, y viene dado en términos de $\text{kcps}/\mu\text{Ci}$ o cps/Bq . Se obtiene mediante la adquisición de datos durante un tiempo dado, en todas las proyecciones, de un volumen de actividad uniforme y dividiendo el número total de cuentas por la duración del conteo y la actividad de la fuente.

4.2.2 Procedimiento

A continuación se describe el procedimiento para medir la sensibilidad de un equipo PET de acuerdo al procedimiento NEMA NU2-2007, y que ha sido utilizado a lo largo de este trabajo para obtener la sensibilidad de los equipos PET del departamento, con el isótopo ^{124}I .

Para ello se utilizó un tubo cilíndrico de polietileno de 70 cm de longitud con diámetros interno y externo de 1 y 3 mm respectivamente, relleno con una cantidad de actividad de ^{124}I conocida de 3122.8 kBq. Este tubo se coloca dentro de 5 cilindros concéntricos de aluminio de la misma longitud, con los siguientes diámetros internos: 3,9 mm, 7,0 mm, 10,2 mm, 13,4 mm y 16,6 mm respectivamente, y un espesor de pared de 1,25 mm (NEMA PET Sensitivity Phantom, Data Spectrum Corporation, EE. UU.).

A continuación, el tubo rodeado de los cilindros se sitúa en el centro del campo de visión, suspendido en el aire, mediante los dos soportes de espuma, tal cual se refleja en la figura 43.

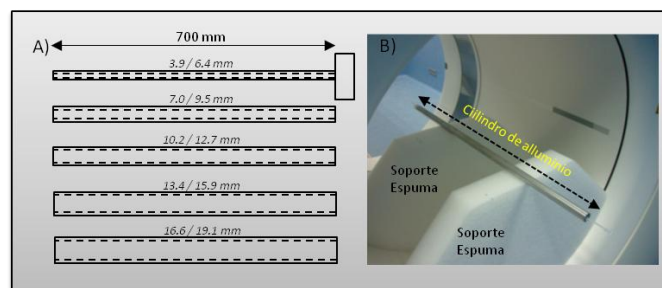


Figura 43. a) Esquema del fantoma utilizado para la medida de sensibilidad. b) Colocación del fantoma en el interior del equipo PET/CT de acuerdo a las especificaciones del protocolo NEMA NU2-2007

Se realizaron 5 adquisiciones de 300 s, quitando sucesivamente los cilindros, hasta finalizar con el de menor diámetro. En cada adquisición se registra el tiempo transcurrido y el total de sucesos detectados por plano, obteniéndose así la tasa de cuentas. Los sucesos verdaderos se corrigen de acuerdo a la desintegración de la fuente de ^{124}I y se representa el número de sucesos en función del espesor de absorbente.

Adicionalmente se realiza una sexta adquisición de 5 minutos de duración, sin actividad en los cilindros, con el fin de medir la actividad en el fondo y utilizar las cuentas netas (cuentas detectadas menos las cuentas del fondo) en los cálculos de sensibilidad posteriores.

Los datos obtenidos pueden ajustarse a una función exponencial que permite extrapolar la tasa de cuentas cuando no existe atenuación por la ausencia de material absorbente, lo cual correspondería a una fuente ideal, ya que no existe ningún material alrededor capaz de absorber fotones. El cociente de este valor, respecto de la actividad de la fuente determina finalmente la sensibilidad del sistema.

A continuación, la medida de sensibilidad se repite colocando la fuente a 10 cm del eje del tomógrafo, lo cual permite observar las diferencias existentes entre el eje central y la periferia.

4.2.3 Resultados

Los resultados obtenidos nos permitirán conocer el parámetro de sensibilidad para cada uno de los equipos PET/CT existentes en el departamento, así como comparar los resultados de sensibilidad del ^{124}I , respecto al ^{18}F , los cuales deberían guardar el factor de relación del % de emisión de positrones (branching – ratio) existente entre ellos y que se refleja en la tabla 18.

Isótopo	^{18}F	^{124}I
% emisión de positrones	97%	23%

Tabla 18. Comparación del % de emisión de positrones de los isótopos del estudio

4.2.3.1 Biograph Duo

Tras realizar la medida de sensibilidad de acuerdo al procedimiento descrito en el apartado anterior, se obtienen las siguientes medidas de las cuentas registradas por este tomógrafo, para cada adquisición:

Medida	Espesor (mm)	Cuentas	Cuentas Netas	Actividad (MBq)
1	12.5	1591893	1307951	3.09
2	10	1620160	1336218	3.08
3	7.5	1646243	1362301	3.08
4	5	1672281	1388339	3.07
5	2.5	1673670	1389728	3.07
Fondo	-	283942	-	-

(a)

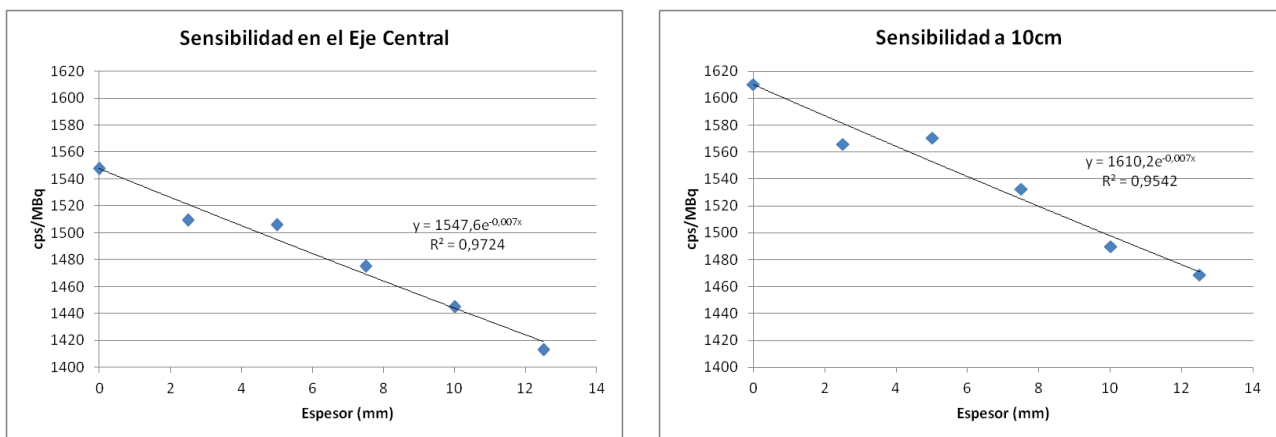
Medida	Espesor (mm)	Cuentas	Cuentas Netas	Actividad (MBq)
1	12.5	1635183	1351241	3.07
2	10	1623084	1339142	3.00
3	7.5	1681270	1397328	3.04
4	5	1714171	1430229	3.04
5	2.5	1708366	1424424	3.03
Fondo	-	283942	-	-

(b)

Tabla 19. Cuentas detectadas por el tomógrafo Biograph Duo en cada adquisición

(a) 0 cm del eje del tomógrafo (b) Situado a 10 cm del eje del tomógrafo

La sensibilidad del equipo para cada una de las 5 adquisiciones realizadas con cada uno de los tubos cilíndricos, en el eje central del tomógrafo y a 10 cm del mismo, corregida la actividad en el fondo, se refleja en la figura 44.

Figura 44. Sensibilidad medida para ^{124}I en el eje axial del tomógrafo y a 10 cm del centro del campo de visión

La sensibilidad absoluta del tomógrafo para el isótopo del estudio se obtiene a partir del ajuste a un espesor de 0 mm. En el caso de una fuente lineal posicionada en el centro del campo de visión, la sensibilidad obtenida es de **1547.6 cps/MBq**. Cuando esta fuente lineal se desplaza 10 cm respecto al eje central del tomógrafo, la sensibilidad es de **1610.2 cps/MBq**.

4.2.3.2 Biograph mCT

Las medidas de las cuentas registradas por este tomógrafo, para cada adquisición se reflejan en la tabla 20.

Medida	Espesor (mm)	Cuentas	Cuentas Netas	Actividad (MBq)
1	12.5	1976875	1975549	3.12
2	10	2065617	2064291	3.12
3	7.5	2158674	2157348	3.12
4	5	2234637	2233311	3.12
5	2.5	2242593	2241267	3.11
Fondo	-	1326	-	-

(a)

Medida	Espesor (mm)	Cuentas	Cuentas Netas	Actividad (MBq)
1	12.5	1997163	1995837	3.12
2	10	2064756	2063430	3.12
3	7.5	2141374	2140048	3.12
4	5	2212796	2211470	3.12
5	2.5	2232353	2231027	3.11
Fondo	-	1326	-	-

(b)

Tabla 20. Cuentas detectadas por el tomógrafo Biograph mCT en cada adquisición.

(a) 0 cm del eje del tomógrafo (b) Situado a 10 cm del eje del tomógrafo

En el caso de este equipo, la actividad de fondo tiene una menor influencia (1326 cuentas - 4.42 cps [1]), por lo que no afectará significativamente al cálculo de la actividad final, aunque se descuentan igualmente para el cálculo de la sensibilidad final.

La sensibilidad del equipo para cada una de las 5 adquisiciones realizadas con cada uno de los tubos cilíndricos, en el eje central del tomógrafo y a 10 cm del mismo, se refleja en la figura 45.

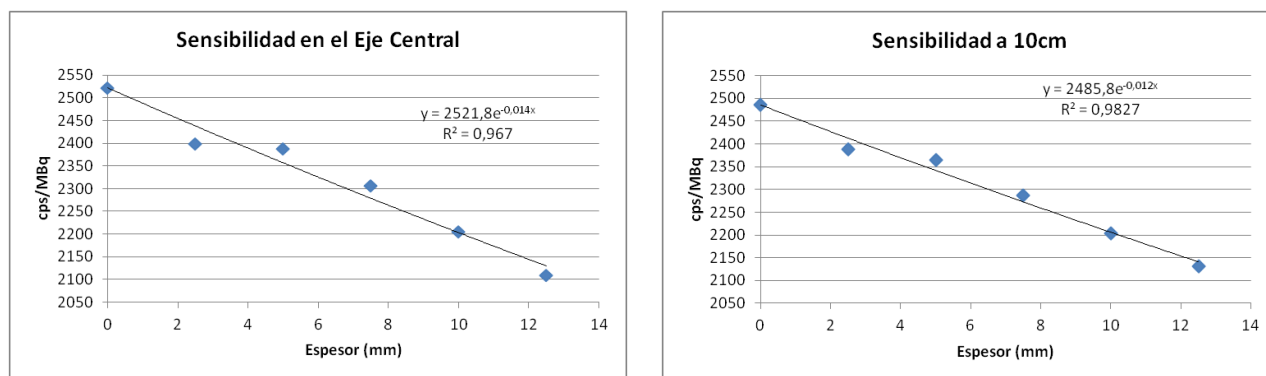


Figura 45. Sensibilidad medida para ^{124}I en el eje axial del tomógrafo y a 10 cm del centro del campo de visión

La sensibilidad absoluta del tomógrafo para el isótopo del estudio es de **2521.8 cps/MBq** cuando la fuente lineal se posiciona en el centro del campo de visión. Cuando se desplaza a 10 cm la sensibilidad disminuye a **2485.8 cps/MBq**.

En el caso de este equipo, es posible reconstruir el perfil de sensibilidad para cada uno de los planos, representándose a continuación:

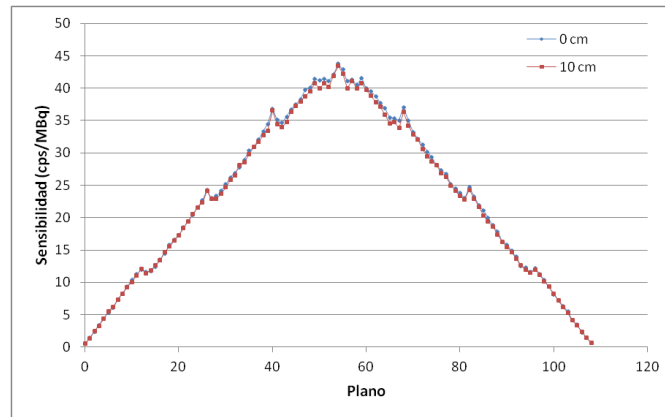


Figura 46. Perfil de sensibilidad axial, para la fuente lineal a 0 y 10 cm del centro

Tal y como se observa en la figura, la sensibilidad axial en ambas posiciones (0 y 10 cm respecto al centro) presenta un perfil triangular, con un máximo de 43.774 cps/MBq en el centro del campo axial.

Esta forma triangular está relacionada con el número de líneas de coincidencia que contribuyen a cada plano, siendo mayor a medida que nos aproximamos al centro del tomógrafo. Por otro lado, en la figura 46, se aprecian 6 pequeños picos de disminución de sensibilidad en los planos 13, 27, 42, 67, 81 y 95. Todos ellos se explican por la propia construcción del tomógrafo y la ausencia de detectores en estos planos, por lo que se trata de planos “virtuales”.

La siguiente figura [1] muestra los detectores presentes en el tomógrafo, así como las líneas de coincidencia presentes en cada plano. Se puede observar además la ausencia de detectores en los planos señalados anteriormente, con la consiguiente disminución de sensibilidad.

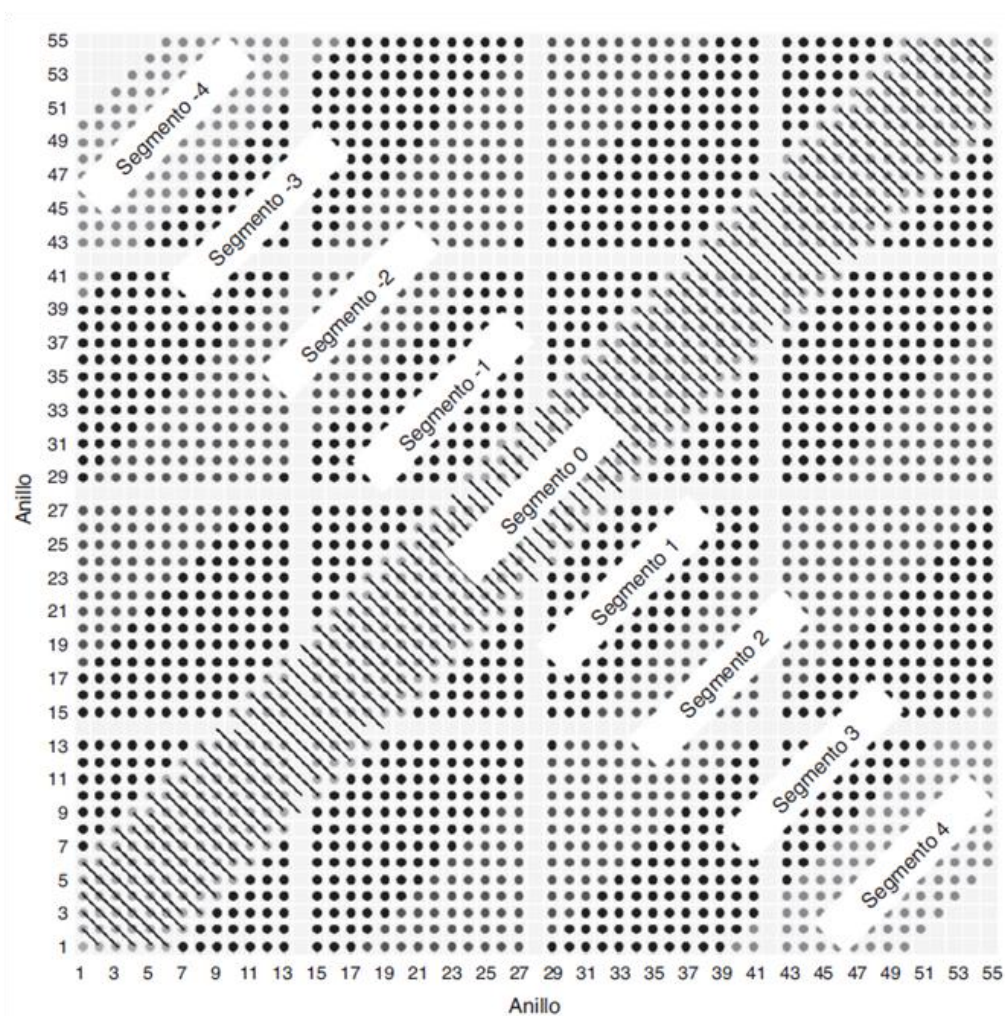


Figura 47. Puntos donde están permitidas las líneas de coincidencia entre detectores de los anillos involucrados. Las líneas del segmento 0 indican las líneas de coincidencia que se suman y contribuyen al mismo plano. En el segmento 0 hay 109 planos.

4.2.3.3 Comparación de resultados entre equipos PET / CT

La tabla 21 resume la diferencia de sensibilidades obtenida entre los diferentes equipos PET / CT estudiados, en presencia de ^{124}I y su correspondiente comparación con los datos relativos al isótopo de referencia, ^{18}F , obtenidos en estudios previos dentro del servicio de Medicina Nuclear.

Equipo PET / CT	Eje	^{18}F	^{124}I	Ratio ($^{124}\text{I}/^{18}\text{F}$)
Biograph Duo	0 cm	6190.8	1547.6	0.23
	10 cm	6437.8	1610.2	0.24
Biograph mCT	0 cm	10900	2521.8	0.25
	10 cm	10200	2485.8	0.25

Tabla 21. Comparación de los datos de sensibilidad entre equipos PET / CT del departamento de Medicina Nuclear

Según los resultados se observa que el tomógrafo Biograph mCT presenta mejores propiedades de sensibilidad, respecto al tomógrafo Biograph Duo. Esta mejoría puede explicarse debido a las propias características de construcción del tomógrafo. El tomógrafo Biograph Duo tiene 3 bloques en el eje axial, mientras que el Biograph mCT

tiene 4 bloques. Así, que en cada adquisición se ha pasado de 15 cm a 21 cm aproximadamente en el eje axial, con la consiguiente mejora en la eficiencia geométrica.

Por otro lado, los resultados reflejan una mejoría de la sensibilidad en la periferia, respecto del eje central, en el caso del PET Biograph Duo, al contrario de lo que se prevé inicialmente. Esta tendencia de funcionamiento ya fue publicada por Yusuf E. Erdi y colaboradores, en su artículo **“PET Performance Measurements for an LSO-Based Combined PET/CT Scanner Using the National Electrical Manufacturers Association NU 2-2001 Standard”** [34], en el caso del ^{18}F . De acuerdo a sus resultados, la sensibilidad obtenida es de 6100 cps/MBq y 6500 cps/MBq, para la posición de 0 y 10 cm de la fuente lineal respecto al eje del tomógrafo.

Este hecho no ocurre así en el Biograph mCT, donde la sensibilidad absoluta disminuye en las medidas tomadas a 10 cm, tanto para las medidas con ^{124}I como con ^{18}F .

Sin embargo, ambos guardan una relación muy similar entre la sensibilidad obtenida para el isótopo ^{18}F y ^{124}I , aproximadamente, en torno al 23%. Esta relación se debe al ratio de emisión de positrones (branching ratio) de los dos isótopos en estudio.

5. Optimización de calidad de imagen PET con ^{124}I en el tomógrafo mCT

El capítulo describe la preparación de la prueba de calidad de imagen en el maniquí antropomórfico para la realización de las adquisiciones y posterior evaluación de los resultados. El proceso de optimización descrito tiene en cuenta el algoritmo de reconstrucción empleado, la variación de los parámetros de concentración del isótopo de estudio, ^{124}I , y el tiempo de adquisición empleado.

5.1 Propósito de la prueba

El objetivo de la prueba y del proceso de optimización descrito a lo largo de este capítulo, consiste en establecer las condiciones de adquisición y los algoritmos de reconstrucción óptimos para mejorar los resultados de calidad de imagen PET, con el isótopo del estudio, ^{124}I .

Para ello, se realizan múltiples adquisiciones en el equipo Biograph mCT del departamento de Medicina Nuclear, sobre un maniquí que simula un cuerpo clínico, con diferentes niveles de radiación, en cada adquisición.

La variación de los parámetros de reconstrucción, así como el empleo de diferentes algoritmos de reconstrucción, permite evaluar la calidad de imagen obtenida, a través del análisis de parámetros cuantitativos.

La planificación y preparación de la prueba se describe en los apartados siguientes, así como los parámetros cuantitativos utilizados para seleccionar las mejores reconstrucciones y los resultados obtenidos.

5.2 Descripción de la prueba

La prueba consiste en la realización de 5 adquisiciones en modo lista de 30 minutos, cada una de ellas con diferente relación de contraste de concentraciones de ^{124}I entre las esferas y el fondo del maniquí. En la adquisición en modo lista, se registran en una tabla las coordenadas espacio-tiempo de cada evento, de forma que es posible reconstruir imágenes a posteriori, escogiendo y agrupando los datos en distintos intervalos de tiempo, según se requiera en cada estudio. Este modo de adquisición, permite evaluar los resultados, simulando diferentes tiempos de adquisición durante el proceso de reconstrucción.

Es necesario llevar a cabo los siguientes pasos para la realización de la prueba:

1. Selección del maniquí
2. Preparación de las actividades para cada contraste
3. Preparación del maniquí para cada contraste
4. Realización de la adquisición

Los puntos 3 y 4 se realizan tantas veces como contrastes diferentes evaluemos. En este caso se han considerado 4 relaciones de contraste diferentes entre esferas y el fondo:

- 32:1: La concentración presente en las esferas es 32 veces superior a la del fondo
- 16:1: La concentración presente en las esferas es 16 veces superior a la del fondo
- 8:1: La concentración presente en las esferas es 8 veces superior a la del fondo
- 4:1: La concentración presente en las esferas es 4 veces superior a la del fondo.

5.2.1 Descripción del maniquí

La simulación de las adquisiciones de cuerpo clínico se realiza con un maniquí de cuerpo según las especificaciones de IEC (International Electrotechnical Commission), IEC 61675-1 [42], y NEMA (National Electrical Manufacturers Association), NEMA NU-2-2007 [29]

El maniquí está constituido por un compartimento o tanque antropomórfico que simula un torso de 30 cm de ancho y 23 cm en la dirección antero posterior. En el interior del compartimento, se ubican seis esferas huecas rellenables, de varios tamaños y un cilindro macizo central que simula la estructura de un pulmón.

El volumen del tanque es de 9.4 litros.

Cada una de las esferas tienen los siguientes diámetros internos: 10 mm, 13 mm, 17 mm, 22 mm, 28 mm y 37 mm.

El cilindro está construido con un material de bajo número atómico, para simular la atenuación del pulmón (densidad media de 0.3 g/cm^3). En cuanto a sus dimensiones, su diámetro interno es de 50 mm y tiene una longitud de 180 mm.

La figura 48 muestra el maniquí de cuerpo descrito anteriormente.

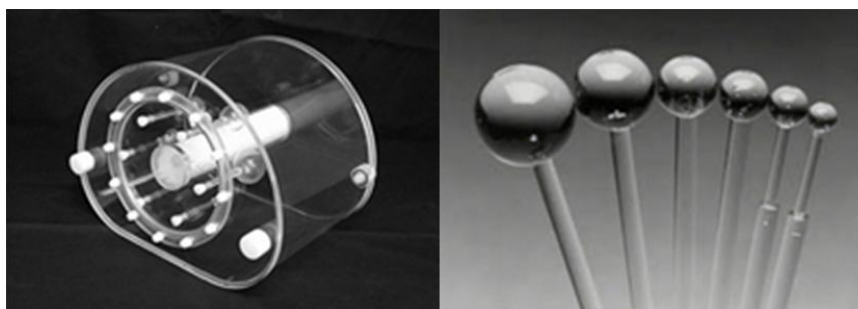


Figura 48. Maniquí de cuerpo con múltiples esferas rellenables y un cilindro central simulando la atenuación del pulmón

Las principales aplicaciones de este tipo de maniquí son las siguientes:

- Simulación de imagen de cuerpo entero en PET y gamma-cámara
- Evaluación de la calidad de imagen de cuerpo reconstruida

5.2.2 Preparación de dosis de jeringas por contraste

Los estudios se realizan a partir del maniquí descrito previamente, simulando regiones frías y calientes entre las esferas y el fondo, según las relaciones de contraste entre ambos, de 32, 16, 8 y 4 respectivamente.

Idealmente, estas relaciones de contraste se obtienen manteniendo constante la actividad del fondo y variando la actividad de las esferas. Sin embargo, ese procedimiento es más complejo e implica una mayor manipulación del maniquí radiactivo. Debido a esto, en este estudio, la relación de contrastes se obtuvo manteniendo constante la actividad de las esferas y variando la actividad en el fondo, de forma que la relación de contrastes sea la deseada en cada una de las adquisiciones.

La variación de la actividad en el fondo se realiza introduciendo dosis de actividad pre-calculadas, con el fin de conseguir la relación de contrastes deseada. La siguiente figura muestra cada uno de los pasos:

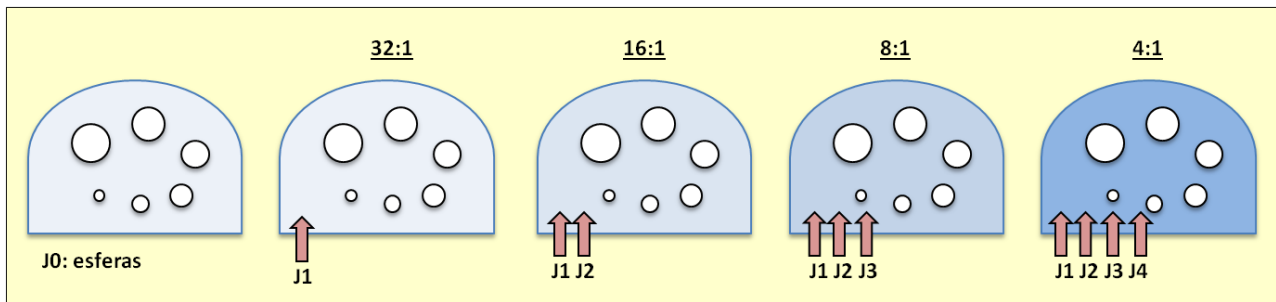


Figura 49. Preparación de Jeringas por contraste.

La preparación de las dosis de cada jeringa requiere de los siguientes cálculos iniciales:

1. Cálculo de la concentración inicial deseada en el fondo (J1)
2. Cálculo de la actividad en las esferas para conseguir una concentración 32 veces superior a la del fondo inicial (J0)
3. Cálculo de las actividades a introducir en el tanque para conseguir el resto de relaciones de contraste del estudio, 16, 8 y 4. (J2, J3 y J4).

El procedimiento para el cálculo de la cantidad de actividad a preparar en cada una de las jeringas es el siguiente:

- Se calcula la concentración deseada en el fondo, que simule las condiciones de un paciente de 70 Kg al que se le administran 5 mCi de actividad (185 MBq). Según estos datos, la concentración deseada en el fondo es 2.64 kBq/mL, que en los 9416 mL del tanque, corresponde a 24.88 MBq.
- A partir de la concentración inicial, se planifica la actividad deseada en el fondo, para cada uno de los contrastes, teniendo en cuenta el volumen del maniquí (9416 mL). La tabla 22 resume la actividad deseada en el fondo para cada contraste:

Contraste	Concentracion Fondo (kBq /mL)	Actividad Fondo (MBq)
32	2.64	24.88
16	5.3	49.9
8	10.6	99.8
4	21.2	199.6

Tabla 22. Concentración deseada del fondo para cada relación de contraste

- Según la concentración deseada en el fondo para cada contraste, y el esquema de la tabla 22, se calcula la actividad extra que es necesario suministrar al fondo con las diferentes jeringas para conseguir la concentración deseada, en el tanque de volumen 9416 mL.

$$\frac{J1}{9416} = 2.64$$

$$\frac{J1 + J2}{9416} = 5.3$$

$$\frac{J1 + J2 + J3}{9416} = 10.6$$

$$\frac{J1 + J2 + J3 + J4}{9416} = 21.2$$

- Por último, se calcula la concentración correspondiente a las esferas, tal que ésta sea 32 veces superior a la concentración inicial del fondo, es decir, 84.57 kBq/mL. La actividad se diluye en 100 mL, con lo que la actividad de las esferas es de 8.45 MBq.

De acuerdo al procedimiento indicado, la actividad finalmente preparada en cada jeringa se refleja en la tabla 21.

<i>Jeringas</i>	<i>Dosis (MBq)</i>
	16/01/2014 18:30
Jeringa 0	11.09
Jeringa 1	32.76
Jeringa 2	33.09
Jeringa 3	66.22
Jeringa 4	132.95

Tabla 23. Cálculo de las dosis de las jeringas

5.2.3 Preparación del maniquí

El maniquí de cuerpo se rellenó con el isótopo de estudio, ^{124}I , realizándose 4 adquisiciones, una para cada una de las concentraciones esferas vs fondo, señaladas en el apartado previo.

La figura 50 muestra de forma esquemática el ciclo de preparación y adquisición realizado para cada uno de los contrastes:

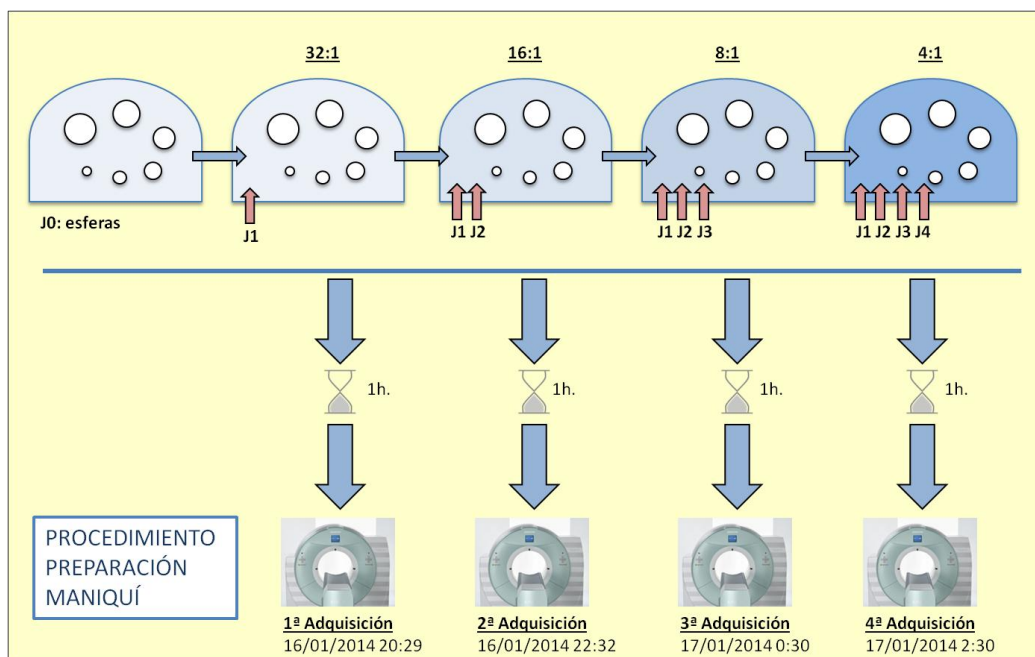


Figura 50. Esquema del procedimiento de preparación del maniquí para cada uno de los contrastes realizados

Para cada actividad introducida en el tanque, de uno de los contrastes, se llevan a cabo los siguientes pasos:

1. Se esperan 60 minutos antes de la realización del estudio, con el fin de conseguir una disolución homogénea de la actividad dentro del tanque.
2. Posteriormente, el maniquí se posiciona de modo que las esferas están en el mismo plano transversal, y éste coincide con el plano central del tomógrafo.
3. Finalmente, se realiza la adquisición de 30 minutos en modo lista. En cada una de las adquisiciones, es necesario introducir como dato de entrada en el tomógrafo la actividad en el fondo, en el momento de la realización del estudio, por lo que, se calcula teniendo en cuenta el factor de decaimiento del isótopo, respecto al día de preparación de las jeringas.

En la tabla 24 se refleja la actividad en el fondo y las esferas, así como la relación de contraste conseguida a medida que se introdujeron en el tanque la actividad de cada una de las jeringas. Los datos de actividad mostrados en la tabla corresponden con la fecha de preparación del estudio (16/01/2014 18:30), y el propio PET calcula el decaimiento, de acuerdo a la fecha/hora de realización del mismo.

Fondo - Esferas	Actividad (MBq) 16/01/2014 18:30	Concentración (kBq/mL) 16/01/2014 18:30	Contraste
Fondo 1	32.76	3.47	31.9
Fondo 2	65.85	6.99	15.9
Fondo 3	132.07	14.02	7.9
Fondo 4	265.03	28.14	3.9
Esferas	11.09	110.91	

Tabla 24. Actividad del fondo y esferas para cada uno de los contrastes conseguidos. La concentración se obtiene conocido el volumen del tanque (9416 ml)

5.3 Optimización de Calidad de Imagen

5.3.1 Estrategia de optimización

Una vez realizadas las adquisiciones para cada uno de los contrastes, se procede a la etapa de reconstrucción, donde comienza la fase de optimización de la calidad de imagen. Durante esta fase de optimización se lleva a cabo la siguiente estrategia:

- Reconstrucción inicial con tiempo de adquisición de 30 minutos y algoritmo de reconstrucción PSF + TOF.
- Variación del algoritmo de reconstrucción (OSEM, PSF, TOF y PSF+TOF), con tiempo de adquisición constante (6 minutos), para los diferentes contrastes.
- Variación del tiempo de adquisición (gracias a la adquisición en modo lista), manteniéndose constante el algoritmo de reconstrucción, para los diferentes contrastes
- Análisis visual del factor de decaimiento para el contraste 4:1 con reconstrucción PSF + TOF y tiempo de adquisición de 30 minutos

5.3.2 Tipos de reconstrucción y parámetros de entrada empleados

En todas las reconstrucciones se utilizó un tamaño de matriz 200x200 (excepto en la reconstrucción inicial, donde se empleo una matriz de 400x400). El aumento del tamaño de la matriz mejora la resolución. Además, en todas las reconstrucciones se incorpora un filtro gaussiano en la etapa final con FWHM de 2 mm, para disminuir el ruido de alta frecuencia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que puede eliminar detalles e información importante, disminuyendo la resolución espacial.

Los algoritmos empleados para la reconstrucción de las imágenes, así como sus parámetros de entrada, para cada uno de ellos, a lo largo de este trabajo, fueron los siguientes:

- OSEM: 3D-OSEM con 3 iteraciones y 24 subconjuntos,
- OSEM + TOF: Incorpora TOF con 3 iteraciones y 21 subconjuntos,
- OSEM + PSF: Incorpora la corrección PSF con 3 iteraciones y 24 subconjuntos,
- OSEM + PSF+TOF: Se incorpora las correcciones PSF y TOF con 3 iteraciones y 21 subconjuntos

A lo largo de este estudio, se han reconstruido un total de 48 imágenes, para las cuales se llevó a cabo el proceso de cuantificación de las mismas. Los parámetros de cuantificación analizados se describen en la siguiente sección.

5.3.3 Cálculo de los tiempos de adquisición del estudio

Para cada cociente de concentraciones se realizó una adquisición en modo lista, con el fin de permitir la variación de los tiempos de adquisición durante la fase de reconstrucción y evaluar la calidad de imagen para cada uno de ellos.

Los tiempos de adquisición que se tienen en cuenta a lo largo de este trabajo se determinan teniendo en cuenta los siguientes supuestos:

- El tiempo de adquisición de un estudio habitual con ^{18}F : 3 minutos
- La probabilidad de emisión de un positrón del isótopo ^{124}I es 4 veces menor que el ratio de desintegración del isótopo de estudio.

Por tanto, se necesitan $3 \times 4 = 12$ minutos para obtener la misma calidad estadística que en un estudio con ^{18}F . Por otro lado, una adquisición de 12 minutos para un paciente real, es excesiva, por lo que se decide considerar un tiempo intermedio de 6 minutos.

Luego, los tiempos de adquisición seleccionados para la fase de reconstrucción son 3, 6 y 12 minutos.

El experimento se diseñó para el contraste inicial de 32:1 con la cantidad de actividad administrada al paciente indicada en la tabla 25, de 5 mCi, por lo que la variación de tiempos de 3, 6 y 12 minutos es válida para esta relación de contraste.

Paciente (70 Kg)		
Actividad (mCi)	Actividad (MBq)	Concentración (KBq/mL)
5	185	2.643

Tabla 25. Concentración de actividad prevista en un estudio real

Por último, es necesario considerar los tiempos equivalentes para el resto de contrastes estudiados (16:1, 8:1 y 4:1), donde cada uno de ellos se ha conseguido multiplicando por 2 la actividad en el fondo. En el contraste inicial, 32:1, la actividad en el fondo es A_i y el tiempo de adquisición T_i . Los siguientes contrastes (16:1, 8:1 y 4:1) multiplican la actividad del fondo por 2 sucesivamente, por lo que para mantener la calidad estadística constante entre imágenes, los tiempos de adquisición equivalentes, hay que dividirlos por 2 sucesivamente.

El cálculo de los tiempos equivalentes para cada contraste se resume en la tabla 26.

Contraste	Actividad Fondo	Tiempo Adquisición
32:1	A_i	T_i
16:1	$2A_i$	$T_i/2$
8:1	$4A_i$	$T_i/4$
4:1	$8A_i$	$T_i/8$

Tabla 26. Cálculo de tiempos equivalentes por contraste

Según esta dinámica y partiendo de T_i iniciales: 3, 6 y 12 minutos para la relación de contraste 32:1, la tabla 27 muestra los tiempos de adquisición que se simularon para cada contraste:

Contraste	Tiempo Adquisición (segundos)		
32:1	180	360	720
16:1	90	180	360
8:1	45	90	180
4:1	22.5	45	90

Tabla 27. Tiempos de adquisición para la reconstrucción de cada contraste

5.3.4 Calidad de imagen y cuantificación

La evaluación de la calidad de imagen y cuantificación se realiza mediante el cálculo del coeficiente de recuperación de contraste, y la relación señal – ruido de las esferas, para cada uno de los contrastes de estudio. El coeficiente de recuperación de contraste, de acuerdo a las indicaciones NEMA, se define según la siguiente ecuación:

$$CRC(\%) = 100 \times \frac{\frac{\mu_{esfera} - 1}{\mu_{fondo}}}{\frac{\mu_{esfera,0}}{\mu_{fondo,0}} - 1}$$

La relación señal – ruido se define de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$SNR = \frac{\mu_{esfera} - \mu_{fondo}}{\sigma_{fondo}}$$

Para cada una de ellas, μ_{esfera} corresponde a la concentración promedio medida en cada esfera y μ_{fondo} a la concentración promedio medida en el fondo de la imagen PET. La desviación estándar de la concentración en el fondo se identifica mediante σ_{fondo} . $\mu_{esfera,0}$ y $\mu_{fondo,0}$ corresponde con la concentración nominal de las esferas y el fondo medida con el activímetro, e introducida en el maniquí, para cada conseguir cada uno de los contrastes de este trabajo.

La fase de análisis de imagen y cuantificación se realiza a través del software TrueD (siemens) y PMOD 3.0 respectivamente. Utilizamos el primero de ellos para visualizar y obtener las imágenes de cada reconstrucción.

La fase de cuantificación para obtener cada una de las actividades en las esferas y el fondo se lleva a cabo a través del software PMOD v3.0. Para ello, se dibujaron volúmenes de interés esféricos (VOIs – “Volumes of Interest”), en el corte central de la imagen, sobre cada una de las esferas del maniquí. Las dimensiones de cada VOI coinciden exactamente con las dimensiones físicas de cada esfera sobre la que está dibujada. La actividad en el fondo se midió mediante la colocación de una VOI esférica adicional en el fondo, de dimensiones idénticas a la esfera más grande del maniquí.

Una vez dibujadas, el software proporciona parámetros estadísticos de cada VOI, tales como la media, desviación estándar, mínimo, y máximo de actividad. La media y la desviación estándar de actividad de las esferas y el fondo nos permiten evaluar la calidad de imagen con los parámetros del coeficiente de recuperación de contraste y SNR definidos inicialmente.

5.4 Resultados

Los resultados de cuantificación expuestos a continuación se expresan de acuerdo a los parámetros de relación señal ruido y contraste normalizado, para cada una de las VOIs analizadas.

La tabla 28 refleja la nomenclatura empleada para cada VOl en relación a sus dimensiones:

VOI	Diámetro (mm)
VOI 1	37,6
VOI 2	27,1
VOI 3	22,5
VOI 4	17,5
VOI 5	12,9
VOI 6	10,1
VOI 7	37,6 (fondo)

Tabla 28. Nomenclatura VOIs a lo largo del estudio, en relación a sus diámetros

5.4.1 Reconstrucción inicial

Inicialmente se utiliza el algoritmo de reconstrucción OSEM + PSF + TOF, con tiempo de adquisición de 30 minutos y tamaño de la matriz 400 x 400 para cada uno de los contrastes. Los resultados obtenidos para el contraste 32:1, para el cual se ha diseñado el experimento (actividad de 5 mCi en un paciente de 70 Kg) se reflejan en la gráfica 51.

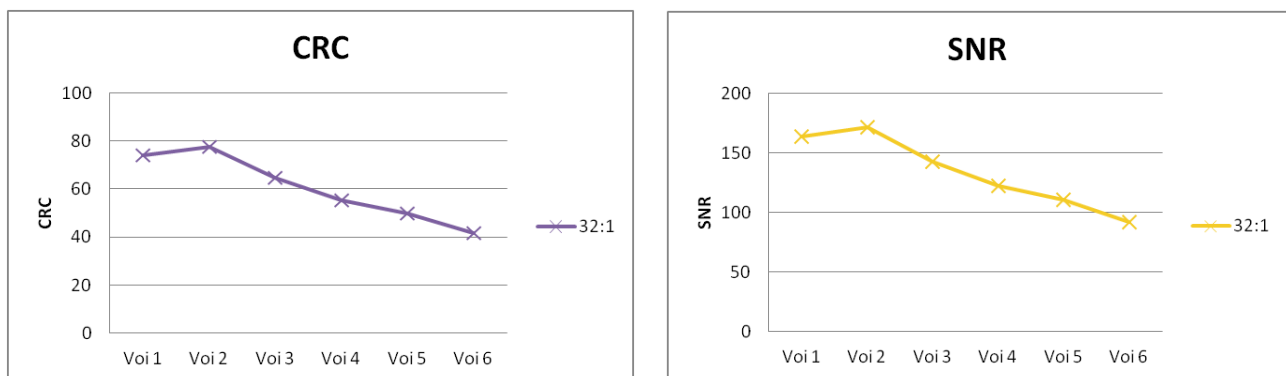


Figura 51. Resultados de cuantificación para la reconstrucción PSF + TOF, 30 minutos de adquisición y matriz 400 x 400

En ambos resultados se aprecia la dependencia entre el tamaño de la VOl con los resultados de CRC y SNR. En ambos casos, estos parámetros empeoran a medida que el diámetro de la esfera es más pequeño, lo cual se traducirá en una mayor dificultad para distinguir la esfera del fondo en la imagen.

5.4.2 Variación del algoritmo de reconstrucción con tiempo de adquisición constante

Las imágenes que se muestran en esta sección se obtuvieron con un tiempo de adquisición constante para cada contraste y proporcional a la concentración de actividad en el fondo, para diferentes algoritmos de reconstrucción. En el estudio, se tomó un tiempo constante de 6 minutos, partiendo del contraste 32:1 y se obtuvieron los tiempos equivalentes, para el resto de contrastes, de acuerdo a la tabla 5 del capítulo.

En total, se realizaron un total de 16 reconstrucciones, cuyas imágenes se muestran en la figura 52.

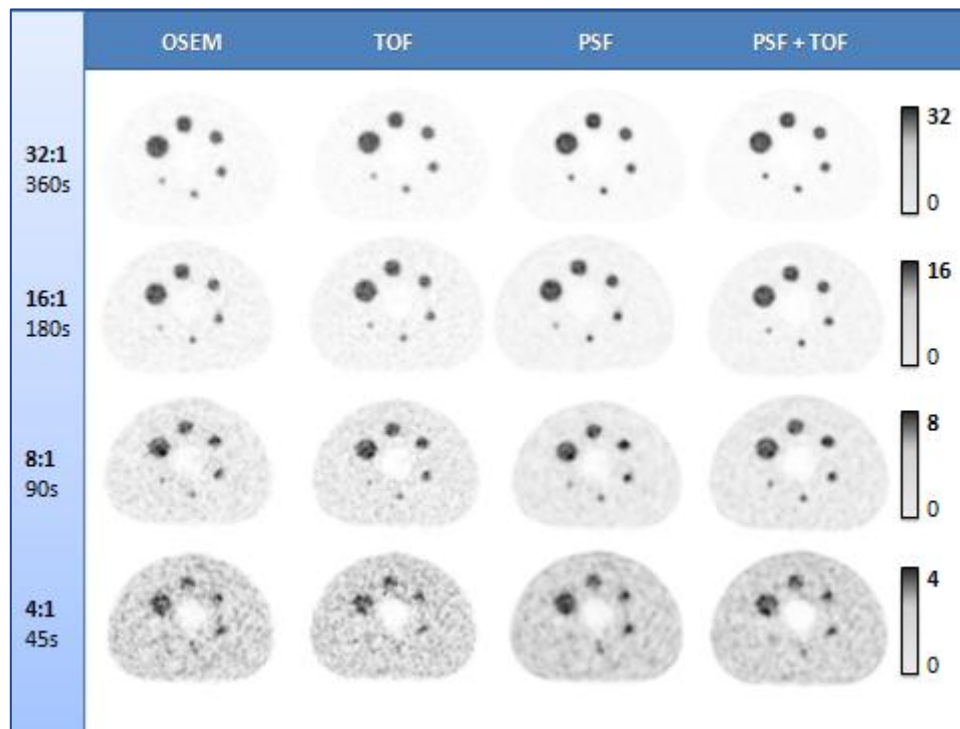


Figura 52. Comparativa de imagen para diferentes algoritmos de reconstrucción en un tiempo de adquisición constante entre contrastes

La relación SNR es peor a medida que disminuye la diferencia de contraste entre el fondo y las VOIs. Tanto es así, que las dos áreas calientes más pequeñas no pueden identificarse en el contraste 4:1, con los algoritmos OSEM y TOF. La mejora más significativa, apreciable en todas las relaciones de contraste se produce al introducir el algoritmo PSF, el cual permite identificar una de las esferas más pequeñas. Sin embargo, la esfera más pequeña (10.1 mm), no puede identificarse para ninguna de las reconstrucciones en el caso del contraste 4:1.

Esta primera observación visual se contrastó con los parámetros cuantitativos analizados. Las siguientes gráficas reflejan los primeros resultados del contraste normalizado.

CRC (%)

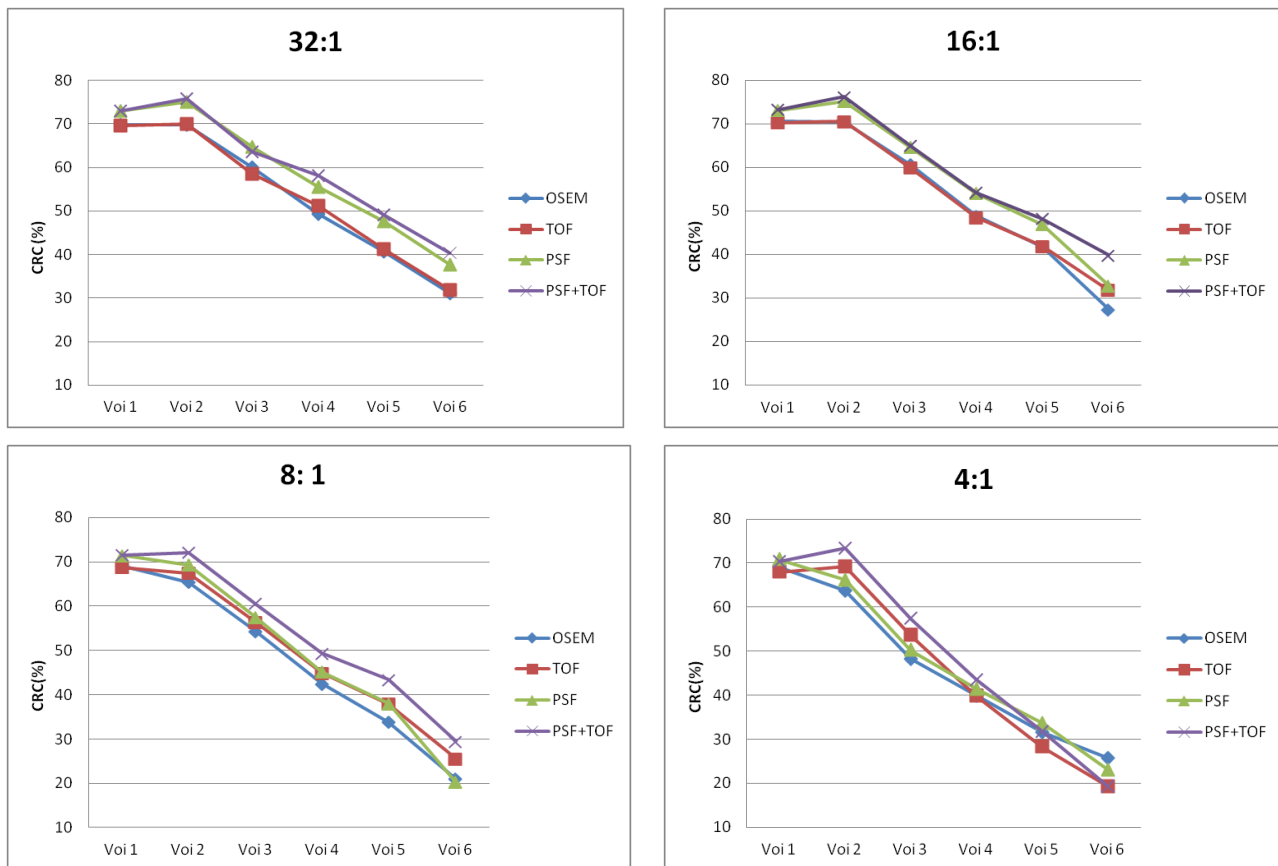


Figura 53. Contraste normalizado por contraste y algoritmo de reconstrucción.

Según los valores de CRC que se reflejan en figura 53 podemos afirmar las siguientes conclusiones:

- Los mejores resultados se obtienen para el algoritmo de reconstrucción PSF + TOF.
- La inclusión del tiempo de vuelo (TOF) no introduce mejoría en los resultados, ya que tanto los valores de CRC para OSEM y OSEM + TOF, como para PSF y PSF + TOF se superponen en todos los contrastes analizados. De hecho, según otros resultados [18], TOF supone una ventaja adicional en maniqués con diámetros elevados, superiores al maniqué de 70 Kg utilizado en este estudio.

En las dos gráficas superiores correspondientes a los contrastes 32:1 y 16:1, se aprecia claramente la clasificación de los resultados en dos subgrupos:

- Resultados de contraste normalizado para OSEM y OSEM + TOF similares
- Resultados de contraste normalizado para OSEM + PSF y OSEM + PSF + TOF similares, con una ligera mejoría para este último algoritmo de reconstrucción.

Por otro lado, de los resultados de las gráficas superiores, se puede extraer que la variación del valor de CRC no depende tanto del tipo de algoritmo de reconstrucción empleado, sino del tamaño de las VOIs analizadas. Considerando la media del contraste normalizado para los cuatro contrastes den estudio, el contraste relativo de la esfera de mayor y menor tamaño es del 80% y 40% respectivamente.

La variación del valor de CRC, con el algoritmo de reconstrucción OSEM + PSF + TOF seleccionado, para cada contraste del estudio se observa en la figura 54.

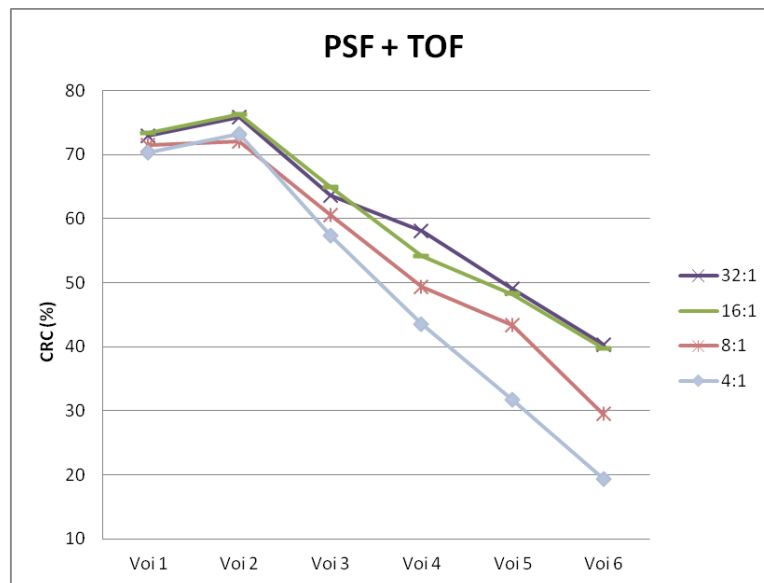
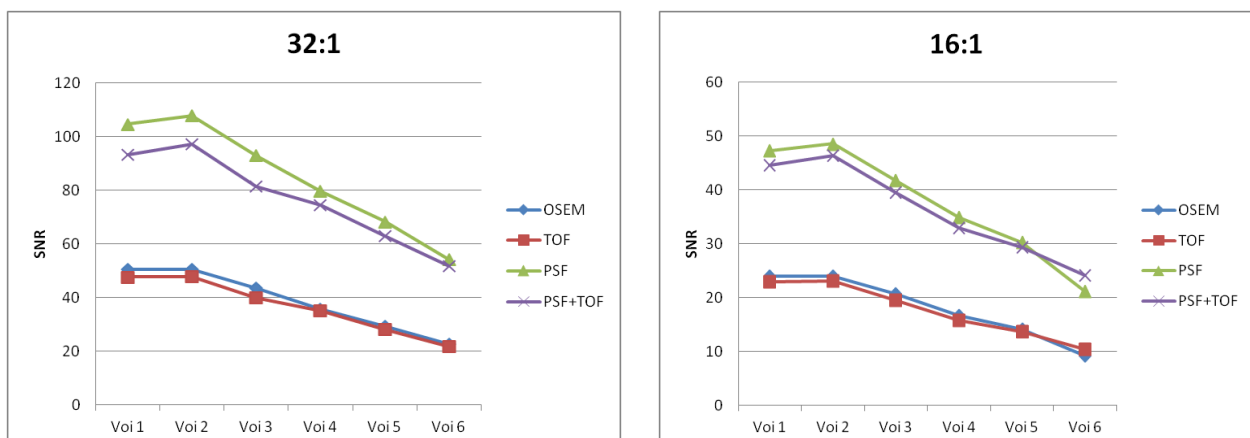


Figura 54. Valor de CRC para al algoritmo de reconstrucción OSEM + PSF + TOF en cada contraste.

Los resultados para el análisis del parámetro de relación señal – ruido se muestran en la figura 55.

SNR



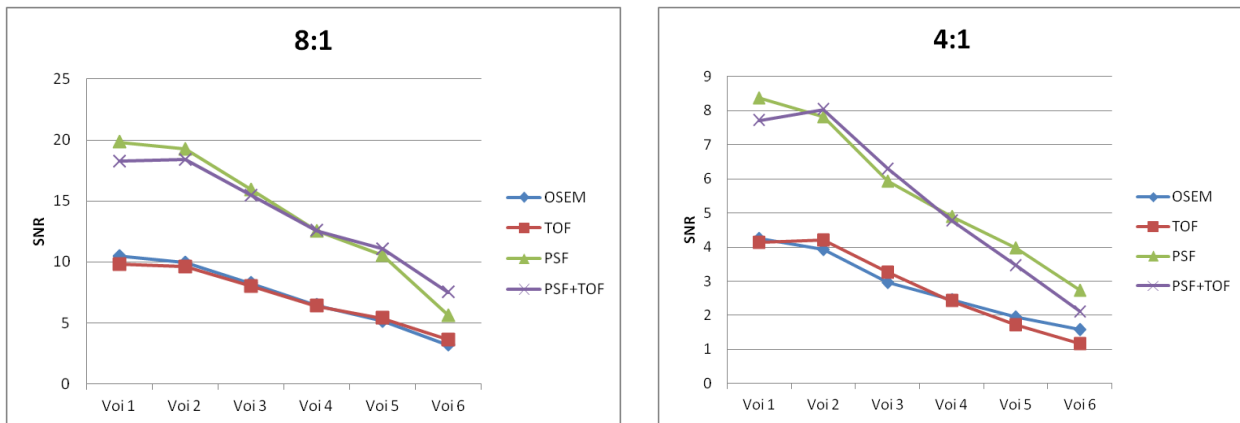


Figura 55. SNR por contraste y algoritmo de reconstrucción

Tal y como se ha indicado en el análisis del CRC, la utilización de los diferentes tipos de reconstrucción no implica un cambio sustancial en los valores de CRC medidos, no así en el caso de la medición del valor de SNR, tal y como se observa en las gráficas superiores. La utilización de los algoritmos PSF y PSF + TOF marca una diferencia del 50% en los resultados de la relación señal – ruido medida.

La siguiente figura permite comparar ambos parámetros, para cada uno de los algoritmos de reconstrucción y relación de contrastes.

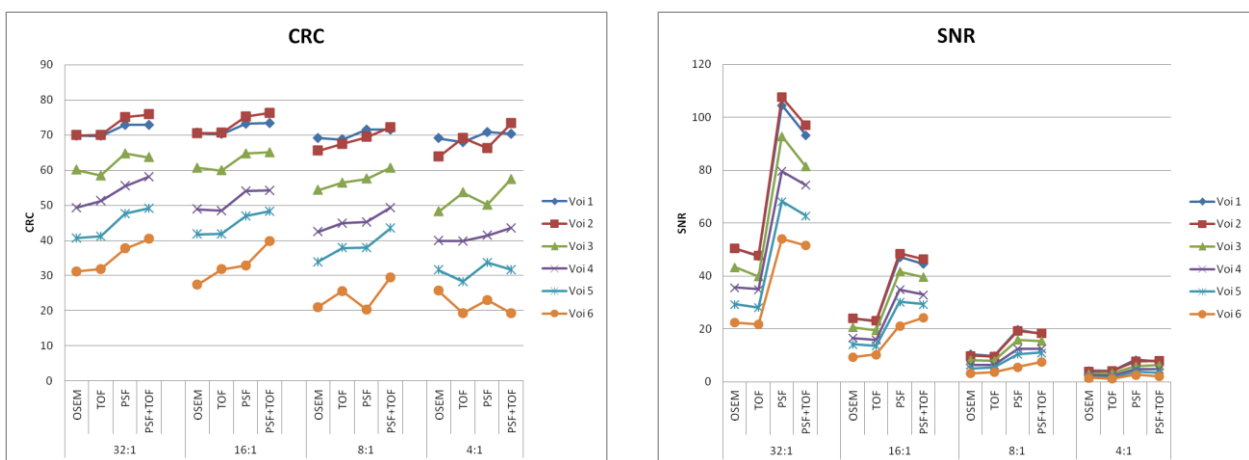


Figura 56. Resultados de Contraste Normalizado (CRC) y Relación Señal Ruido por contraste esfera:fondo y algoritmo de reconstrucción, para un tiempo fijo de adquisición (6 minutos y tiempos equivalentes)

Según los resultados de la gráfica superior izquierda, el valor de CRC medido es superior con la utilización del algoritmo OSEM +PSF + TOF, en la mayoría de las relaciones de contraste y VOIs analizadas. En el caso de la VOI6 (10.1 mm), los resultados de contraste y relación señal-ruido son difíciles de analizar, sobre todo para el caso del contraste 4:1.

Como conclusión, se puede afirmar que la utilización de las correcciones PSF y TOF mejora la calidad de la imagen obtenida y es especialmente útil en condiciones de bajo contraste, para cuantificar objetos pequeños.

En la siguiente sección, una vez seleccionado el algoritmo de reconstrucción, PSF + TOF según los resultados descritos, se estudia cómo afecta la variación de los tiempos de adquisición a la imagen final reconstruida en los estudios PET/CT.

5.4.3 Variación de los tiempos de adquisición con algoritmo de reconstrucción constante

Para cada cociente de concentraciones se realizó una adquisición en modo lista y se reconstruyeron 3 imágenes consecutivas de duración 180 s, 360 s y 720 s, tomando el contraste 32:1, como contraste de referencia. La relación de tiempos para cada contraste, manteniendo la calidad estadística de la actividad del fondo (se calcula según la tabla del apartado 5.3.3).

Se realizaron 12 reconstrucciones en total, con el fin de comparar los tres tiempos, para cada cociente de concentraciones. La siguiente imagen permite un primer análisis visual de los resultados.

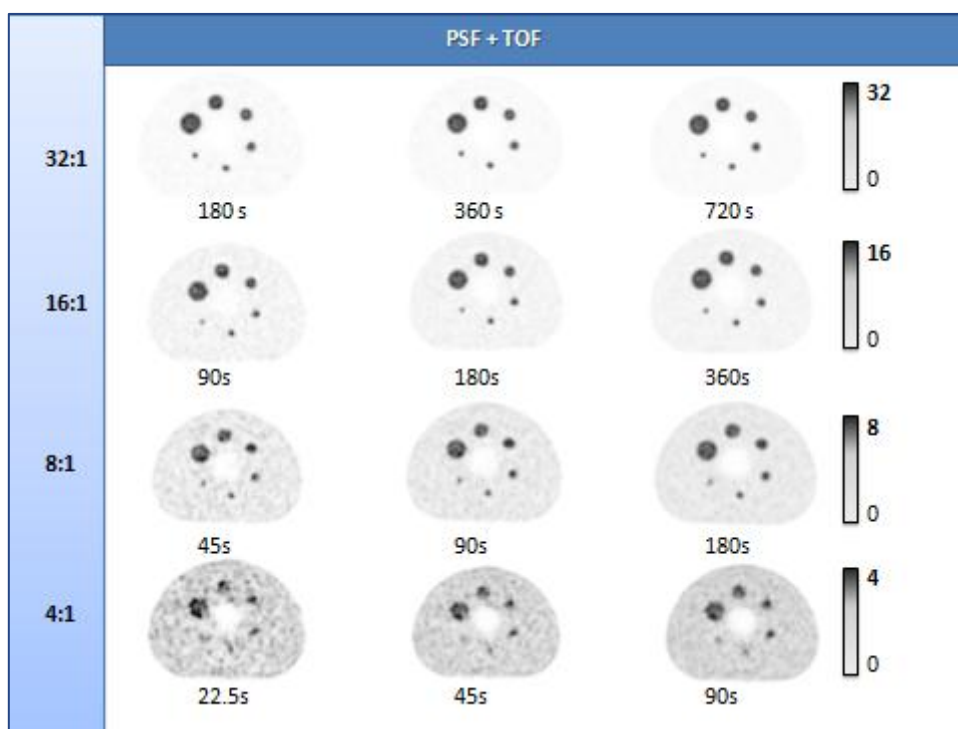


Figura 57. Comparativa de imagen según el tiempo de adquisición, 3, 6 y 12 minutos, con sus tiempos equivalentes por contraste, para el algoritmo PSF + TOF

En un primer análisis visual de la figura 57 observamos que la adquisición realizada equivalente a 12 minutos, compensando la cuarta parte de emisión de positrones respecto al ^{18}F , permite reconocer las 6 esferas para todos los contrastes esferas:fondo. Reduciendo este tiempo a la mitad, todas las esferas son reconocibles, mientras que reduciéndolo a una cuarta parte hay esferas del contraste 4:1 que no son visibles; por lo que, una compensación de tiempo 2 veces superior al tiempo de un estudio habitual puede tomarse como una solución de compromiso aceptable:

- Permite visualizar las 4 esferas de mayor tamaño
- No requiere un tiempo de estudio tan elevado como el de 12 minutos

El tiempo de adquisición de 3 minutos no es válido para la visualización de las esferas de forma óptima, sobre todo, en el caso del contraste 4:1.

En el análisis cuantitativo obtuvimos los resultados del contraste normalizado mostrados en la figura 58.

CRC (%)

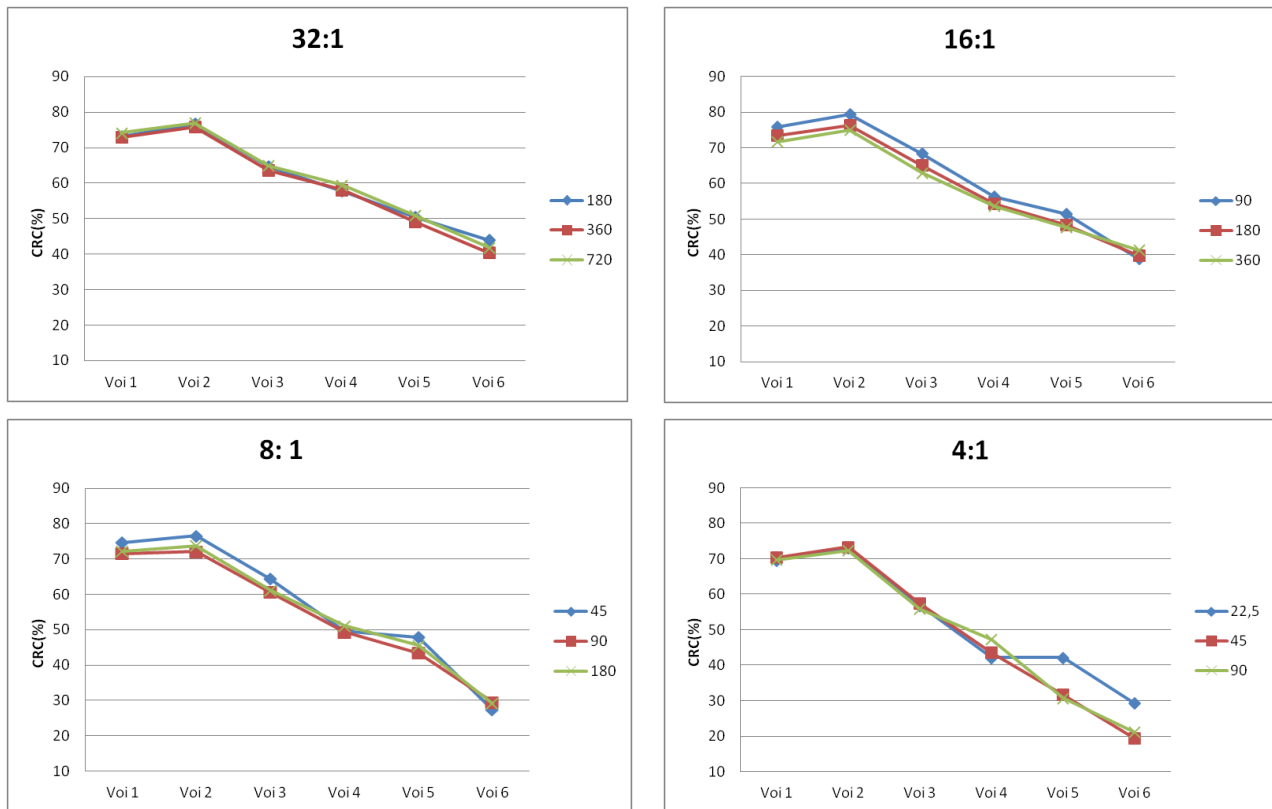


Figura 58. Comparativa del contraste normalizado para la reconstrucción PSF + TOF y diferentes tiempos de adquisición

Con el algoritmo PSF+TOF, para cada contraste y su tiempo equivalente a 3, 6 y 12 minutos respecto al contraste 32:1, no se aprecia una variabilidad de CRC significativo al variar el tiempo de adquisición. En concreto, la variabilidad es del 3% para las 4 esferas de mayor tamaño y del 8% para las dos más pequeñas. Con estos resultados, se puede afirmar, que el aumento del tiempo de adquisición, no mejora los resultados de CRC.

En la figura 59 se presentan los resultados de la relación señal – ruido.

SNR

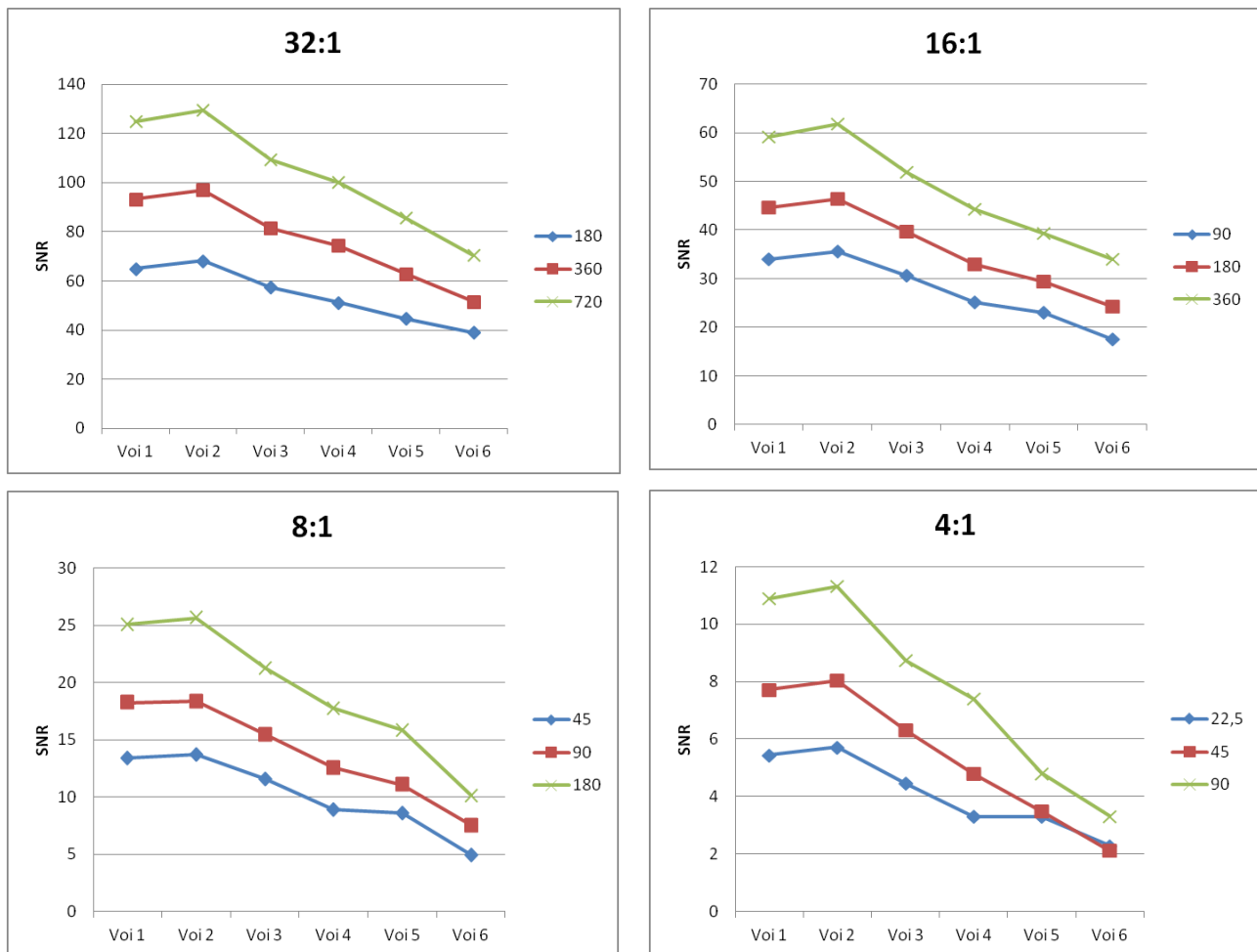


Figura 59. Comparativa de SNR para diferentes tiempos de adquisición y algoritmo de reconstrucción PSF + TOF.

Tras el análisis de los resultados, se observa que la relación señal-ruido en cada uno de los contrastes, y para cada VOI, aumenta en un factor de 34.5 % y 85.8 %, a medida que el tiempo de adquisición se aumente de 3 a 6 minutos y de 3 a 12 minutos respectivamente.

Por último, la figura 60, permite comparar los dos parámetros de estudio, CRC y SNR.

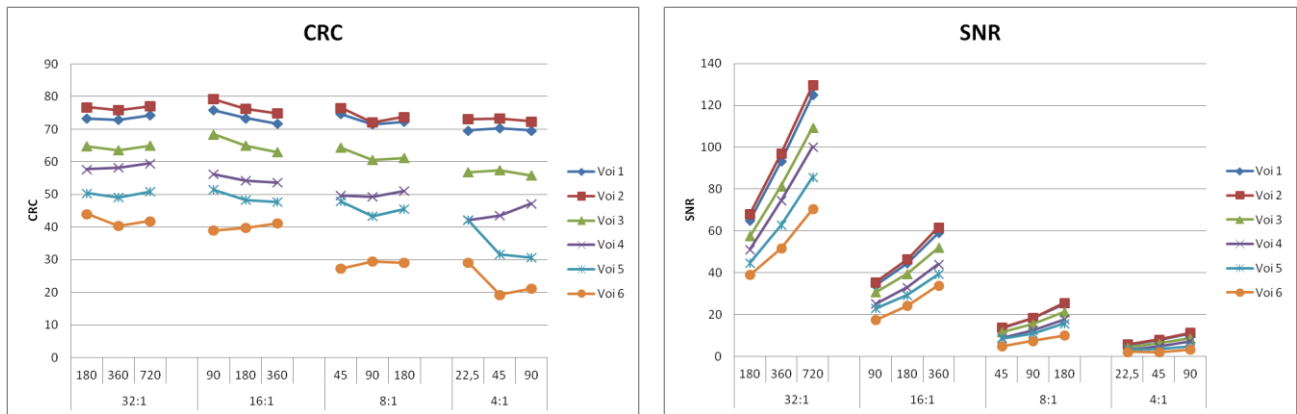


Figura 60. Comparativa Contraste Normalizado versus Relación Señal - Ruido

Las dos gráficas superiores resumen los dos resultados previos indicados previamente:

- Variabilidad inapreciable del contraste normalizado entre los tiempos de adquisición
- Incremento de la relación señal ruido, al aumentar el tiempo de adquisición analizado.

De acuerdo al análisis visual realizado sobre la figura 57, podemos concluir que no es necesario compensar el bajo ratio de desintegración del ¹²⁴I con un aumento en el tiempo de adquisición en un factor 4. Puede llegarse a una solución de compromiso, compensado el tiempo en un factor 2, teniendo en cuenta que las dos esferas de menor tamaño pueden perderse en la imagen.

Por otro lado, de acuerdo al parámetro LoBV ("lesion over background variation") [6,7], es posible determinar cuantitativamente cuando una lesión es visible por el ojo humano. Este parámetro se define según la siguiente ecuación:

$$LOBV = \frac{\mu_{esfera} - \mu_{fondo}}{k \cdot \sigma_{fondo}}$$

De acuerdo a las referencias [6,7], un valor de $LOBV > 1$, supone la visibilidad de la lesión, por lo que tomando este valor como referencia, el valor de la constante k , toma el valor 4. De acuerdo a nuestra fórmula de SNR, la ecuación para un valor $LOBV = 1$, se traduce en que un valor de $SNR > 4$ puede considerarse suficiente para justificar la visualización correcta de las esferas. De acuerdo a este dato, y según la figura 59, el único contraste comprometido es el de la relación 4:1, para el cual algunas esferas dejarían de visualizarse en función del tiempo de adquisición. Este hecho se observa en la figura 61.

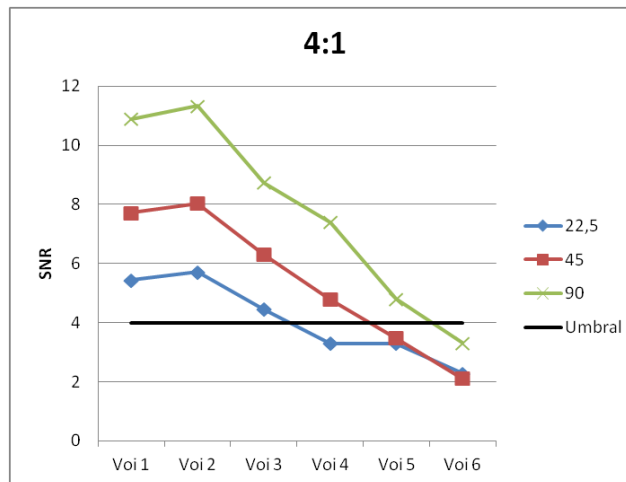


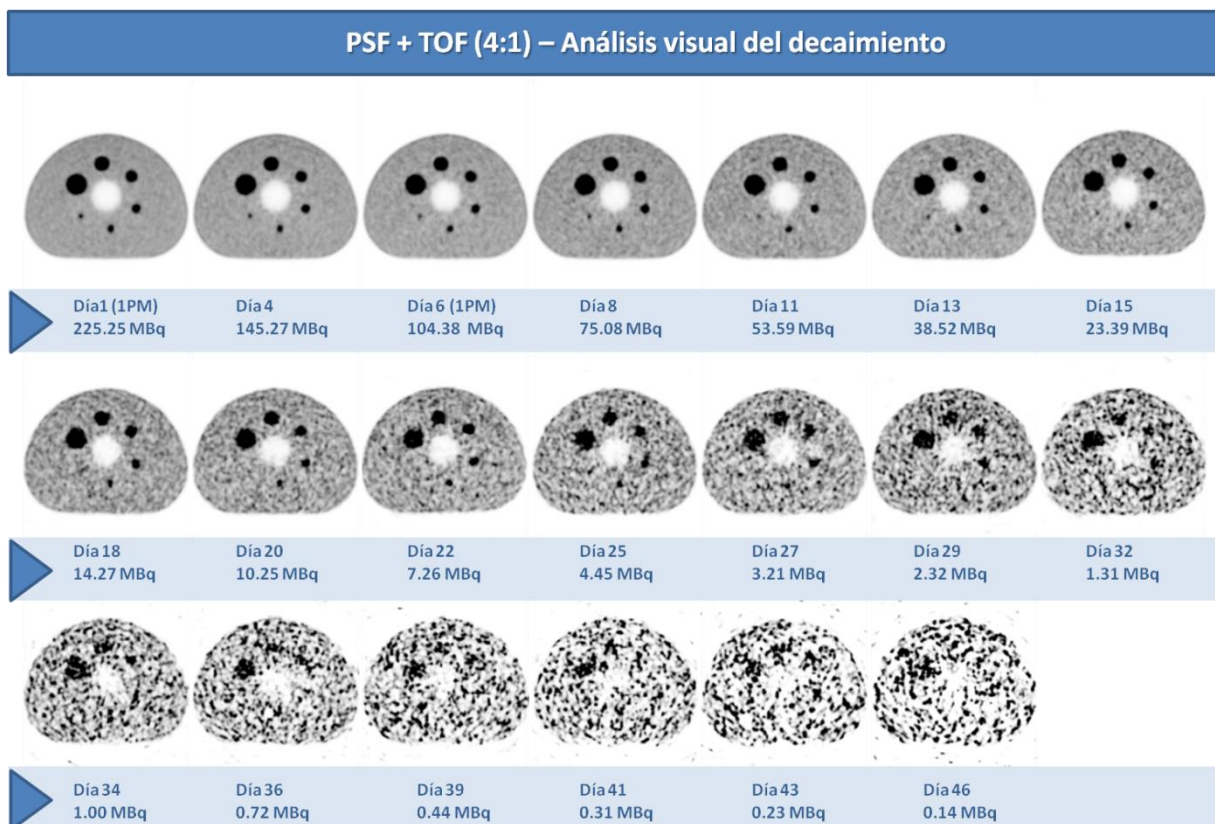
Ilustración 61. Umbral mínimo de SNR para la correcta visualización de las esferas

5.4.4 Análisis visual de decaimiento

Las imágenes de la figura 62 reflejan el decaimiento a lo largo del tiempo del isótopo de estudio, ^{124}I . Esto nos permite ver con qué concentración de fondo mínima conseguiríamos una buena calidad de imagen.

Para ello se tomaron un total de 20 imágenes a lo largo de 46 días, para el contraste 4:1, tiempo de adquisición fijo de 30 minutos y algoritmo de reconstrucción PSF + TOF.

Las imágenes reconstruidas en el maniquí se han recopilado en la siguiente imagen:

Figura 62. Análisis visual del decaimiento del ^{124}I

Los resultados del análisis visual indican que es posible realizar estudios para las 4 esferas de mayor tamaño hasta una actividad de fondo de 3.21 MBq (correspondiente al día de medida 27), pero a partir de ahí, la imagen presenta demasiado ruido, impidiendo distinguir claramente las esferas del fondo.

Según esto, si se administra al paciente (de 70 Kg) una actividad menor de 3.21 MBq (concentración de 23.86 MBq/mL), la calidad de imagen no es aceptable para el estudio, no pudiéndose distinguir adecuadamente las 4 esferas de mayor tamaño. En el caso de las dos esferas de menor tamaño, la actividad mínima requerida es de 14.27 MBq (concentración de 106.08 MBq/mL).

6. Conclusión

Este último capítulo resume las conclusiones obtenidas tras la realización de este estudio

Las conclusiones obtenidas tras la realización del presente trabajo se resumen a continuación:

- El análisis del espectro de energía del ^{124}I refleja la mayor eficiencia geométrica del contador de pozo respecto a la sonda de captación tiroidea, apreciándose el ensanchamiento de los picos de emisiones gamma por el efecto de picos suma (detección de ambos fotones).
- La calibración cruzada realizada con los tres activímetros existentes en el departamento ha revelado que el único activímetro con calibración de fábrica para el isótopo ^{124}I presenta una desviación del 20% respecto al resto de activímetros, probablemente debido a la geometría utilizada en la calibración de fábrica, en envase distinto del vial en V original de nuestra muestra.
- La medición de actividad de ^{124}I varía en función de la geometría del envase que contiene la muestra.
- La calibración del contador de pozo para las 3 ventanas analizadas, canales 172- 178, 172 – 183 y 172-193, revela que la última de las ventanas, por la estabilidad de sus medidas y por comprender los dos picos de radiación gamma presentes en el isótopo ^{124}I , puede considerarse una buena selección para la realización de las medidas.
- Las medidas de calibración realizadas en el contador pozo han permitido obtener la relación de eficiencia del mismo en cada una de las ventanas del análisis, útil para determinar la actividad de futuras muestras en las diferentes ventas.
- La calibración cruzada para ^{124}I del tomógrafo Biograph Duo y mCT se realiza mediante el registro del SUV, para el cual se obtiene un error entre ellos del 28% y valores del SUV alejados del valor esperado (error del 27% para el Biograph Duo y del 43% en el caso de Biograph mCT). La detección de esta diferencia nos hace pensar que esta variación puede deberse, no tanto al PET, sino a la actividad introducida como dato de entrada al equipo, para la realización y cuantificación del estudio. Probablemente se esté arrastrando la dependencia de la medida de actividad del activímetro en función de la geometría.
- La prueba de sensibilidad para ^{124}I realizada, de acuerdo según el estándar NEMA NU2 – 2007, indica que el equipo Biograph mCT presenta mejores resultados de sensibilidad, explicadas por las propias características de construcción del PET (mayor eficiencia geométrica por la ampliación del rango de adquisición en el eje axial).
- Los resultados de sensibilidad para ^{124}I obtenidos en ambos equipos guardan una relación muy próxima al 23% respecto a los datos de sensibilidad para ^{18}F , dato que está relacionado con la probabilidad de emisión de positrones de los dos isótopos.
- En el tomógrafo PET mCT, la evaluación de la calidad de imagen y cuantificación realizada mediante el cálculo del coeficiente de recuperación de contraste (CRC) y la relación señal- ruido (SNR) en diferentes contrastes esfera vs fondo (32, 16, 8 y 4) muestra que:
 - a. Con tiempo de adquisición constante el análisis del CRC revela que el algoritmo PSF +TOF mejora la calidad de imagen y es especialmente útil en condiciones de bajo contraste, para cuantificar objetos pequeños. Además la introducción de la técnica de tiempo de vuelo no supone una mejoría en los resultados para el maniquí utilizado. Por otro lado, la variación del valor de CRC depende más de del

tamaño de la VOI que del tipo de reconstrucción utilizado. En cuanto al análisis de SNR, la utilización del algoritmo PSF +TOF supone una variación del 50% de la SNR respecto a la utilización de OSEM + TOF.

- b. Tras el análisis de distintos tiempos de adquisición (3, 6 y 12 minutos), para compensar la baja probabilidad de emisión de positrones, es posible llegar a una solución de compromiso de tiempos de adquisición de 6 minutos con una calidad aceptable (visualización de las 4 esferas de mayor tamaño con contraste 4:1). El análisis de los valores de CRC obtenidos indican que su variación es prácticamente inapreciable para los distintos tiempos de adquisición, mientras que el valor de SNR sí varía de forma significativa con el aumento del tiempo de adquisición.
- c. El análisis del decaimiento del isótopo ^{124}I indican que la concentración mínima del fondo para obtener una buena calidad de imagen que permita ver las dos esferas de menor tamaño es de 106.08 MBq/mL.

7. Referencias

En este último capítulo se indican las referencias consultadas durante la realización de este trabajo

- [1] Freudenberg LS, Antoch G, Frilling A, y col. Combined metabolic and morphologic imaging in thyroid carcinoma patients with elevated serum thyroglobulin and negative cervical ultrasonography: role of 124I-PET/CT and FDG-PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2008) May; 35(5):950-7
- [2] . Phan HT, Jager PL, Paans AM, y col. The diagnostic value of 124I-PET in patients with differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2008) May;35(5):958-65
- [3]Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, y col. Optimized 124I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2008 Jun;49(6):1017-23
- [4] Walter Jentzen, Reiner Weise, Jürgen Kupferschläger, Lutz Freudenberg, Wolfgang Brandau, Ronald Bares, Wolfgang Burchert, Andreas Bockisch. Iodine-124 PET dosimetry in differentiated thyroid cancer: recovery coefficient in 2D and 3D modes for PET(/CT) systems. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2008)35:611 – 623
- [5] Jazmin Schwartz, John L. Humm, Chaitanya R. Divgi, Steven M. Larson, Joseph A. O'Donoghue. Bone Marrow Dosimetry Using ¹²⁴I-PET. *The Journal of Nuclear Medicine.* Vol 53. Nº 4. April 2012.
- [6] Derrek A. Heuveling, Remco de Bree, Danielle J. Vugts, Marc C. Huisman, Leonardo Giovannoni, Otto S. Hoekstra, C. René Leemans, Dario Neri, Guus A.M.S. van Dongen. Phase 0 Microdosing PET Study Using the Human Mini Antibody F16SIP in Head and Neck Cancer Patients. *Journal of Nuclear Medicine.* Vol 54. Nº 3. March 2013.
- [7] Ministerio de Salud. Guía Clínica Nódulo Tiroideo y cáncer diferenciado de Tiroides. Santiago, Minsal, 2013. 1ª Edición: septiembre 2013
- [8] Iqbal, B., Currie, G. M., Wheat, J. M., Raza, H., & Kiat, H. (2011). The incremental value of SPECT/CT in characterizing solitary spine lesions. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 39(3), 201-207.
- [9] Ruiz Guijarro, J. A., Melgarejo Icaza, M., Ossola Lentati, G., Martin Jorge, R., Ordovas Oromendia, A., & Kostvintseva, O. (2001). [PET tomographies]. [Tomografos PET.] *Revista Espanola De Medicina Nuclear*, 20(7), 561-574.
- [10] Calvo, R., Marti-Climent, J., Richter, J., Penuelas, I., Crespo-Jara, A., Villar, L., et al. (2000). Three-dimensional clinical PET in lung cancer: Validation and practical strategies. *Journal of Nuclear Medicine*, 41(3), 439-448.
- [11] Townsend, D., Beyer, T., Kinahan, P., Meltzer, C., Brun, T., & Nutt, R. (1998). The SMART scanner: A combined PET/CT tomograph for clinical oncology. *Radiology*, 209P, 169-170.

- [12] Jakoby, B. W., Bercier, Y., Conti, M., Casey, M. E., Bendriem, B., & Townsend, D. W. (2011). Physical and clinical performance of the mCT time-of-flight PET/CT scanner. *Physics in Medicine and Biology*, 56(8), 2375-2389.
- [13] Sulser, D., Keyes, J., Williams, D., Mcguirt, F., Greven, K., & Kilgore, E. (1995). Fdg pet in the presurgical evaluation of head and neck tumours. *Radiology*, 197, 353-353.
- [14] Prieto, E., Marti-Climent, J. M., Arbizu, J., Garrastachu, P., Dominguez, I., Quincoces, G., et al. (2010). Evaluation of spatial resolution of a PET scanner through the simulation and experimental measurement of the recovery coefficient. *Computers in Biology and Medicine*, 40(1), 75-80.
- [15] Soret, M., Bacharach, S. L., & Buvat, I. (2007). Partial-volume effect in PET tumour imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(6), 932-945.
- [16] Parkin, D. (2005). Observational designs for evaluating screening: Descriptive studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(11), 2773S-2774S.
- [17] Hinz, T., Buchner, A., Ahmadzadehfar, H., Wenzel, J., Bieber, T., & Schmid-Wendtner, M. (2010). Ultrasound detection of a PET/CT negative lymph node metastasis in cutaneous melanoma. *European Journal of Dermatology*, 20(6), 835-836.
- [18] J.M. Martí-Climent*, E. Prieto, I. Domínguez-Prado, M.J. García-Velloso, M. Rodríguez-Fraile, J. Arbizu, C. Vigil, C. Caicedo, I. Peñuelas y J.A. Richter. Aportación del tiempo de vuelo y de la modelización de la respuesta a una fuente puntual a las características de funcionamiento del tomógrafo PET/TAC Biograph mCT.
- [19] Veronika Preylowski, Susanne Schlogl, Frederic Schoenahl, Gerhard Jorg, Samuel Samnick, Andreas K. Buck, Michael Lassmann. Is the Image Quality of ^{124}I -PET Impaired by an Automatic Correction of Prompt Gammas?. www.plosone.org. August 2013 | Volume 8 | Issue 8 | e71729 (Consulta internet : Junio 2014)
- [20] H. Herzoga, L. Tellmanna, S.M. Qaimb, S. Spellerbergb, A. Schmida, H.H. Coenenb. PET quantitation and imaging of the non-pure positronemitting iodine isotope ^{124}I . *Applied Radiation and Isotopes* 56 (2002) 673–679
- [21] Lena Koehler, Katherine Gagnon, Steve McQuarrie and Frank Wuest. Iodine-124: A Promising Positron Emitter for Organic PET Chemistry. *Molecules* 2010, 15, 2686-2718; doi:10.3390/molecules15042686
- [22] Keith S. Pentlow, Martin C. Graham, Richard M. Lambrecht, Farhad Daghighian, Stephen L. Bacharach, Bernard Bendriem, Ronald D. Finn, Kurt Jordan, Hovanes Kalaigian, Joel S. Karp, William R. Robeson and Steven M. Larson. Quantitative Imaging of Iodine-124 with PET. *J Nucl Med*. 1996;37:1557-1562

- [23] Ana Maria S. Braghirolli, William Waissmann, Juliana Batista da Silva, Gonçalo R. dos Santos. Production Of Iodine-124 And Its Applications In Nuclear Medicine. Applied Radiation and Isotopes, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.03.026> (Consulta internet : Junio 2014)
- [24] .D. Gispert, S. Reig, R. Martínez-Lázaro, J. Pascau, M. Penedo, M. Desco. Cuantificación en estudios PET: Métodos y Aplicaciones. Laboratorio de Imagen Médica. Unidad de Medicina y Cirugía Experimental. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.
- [25] Paul E. Kinahan, and James W. Fletcher. PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. Semin Ultrasound CT MR. Dec 2010; 31(6): 496–505.
- [26] De Wever W., Vankan Y., Stroobants S., Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. Eur Respir J. 2007 May;29(5):995-1002. Epub 2007 Mar 1.
- [27] JM Martí-Climent, E Prieto y MJ García-Velloso. Equipos híbridos en Medicina Nuclear. Rev Fis Med 2009;10(1):11-26
- [28] National Electrical Manufacturers Association. Performance Measurements of Positron Emission Scanners. NEMA Standard NU-2007. Washington, DC: NEMA; 2007
- [29] National Electrical Manufacturers Association. Performance Measurements of Positron Emission Tomographs. NEMA Standards Publication NU 2-1994.
- [30] International Atomic Energy Agency, Vienna, 2009. IAEA Human Health series N°1. Quality Assurance for PET and PET/CT Systems.
- [31] G.B. Saha, Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations, DOI 10.1007/978-1-4419-0805-6_6_c Springer Science+Business Media, LLC 2010
- [32] Zanzonico, P., Finn, R., Pentlow, K., Erdi, Y., Beattie, B., Akhurst, T., et al. (2004). PET-based radiation dosimetry in man of F-18-fluorodihydrotestosterone, a new radiotracer for imaging prostate cancer. Journal of Nuclear Medicine, 45(11), 1966-1971.
- [33] Phelps, Michael E. PET: Molecular Imaging and Its Biological Applications. 2004, XVI, 622p. ISBN: 978-0-0387-40359-5

- [34] Yusuf E. Erdi, Sadek A. Nehmeh, Tim Mulnix, John L. Humm and Charles C. Watson. *PET Performance Measurements for an LSO-Based Combined PET/CT Scanner Using the National Electrical Manufacturers Association NU 2-2001 Standard*. *JNucl Med*. 2004;45:813-821
- [35] *PET Phantom Instructions for Evaluation of PET Image Quality*. ACR Nuclear Medicine Accreditation Program . PET Module. <http://www.aapm.org/meetings/amos2/pdf/49-14437-10688-860.pdf>. Consulta Internet: Junio 2014
- [36] Veronika Preylowski, Susanne Schlogl, Frederic Schoenahl, Gerhard Jorg, Samuel Samnick, Andreas K. Buck, Michael Lassmann. *Is the Image Quality of I-124-PET Impaired by an Automatic Correction of Prompt Gammas?*. www.plosone.org. August 2013 | Volume 8 | Issue 8 | e71729
- [37] Pat Zanzonico. *Quality Control of Clinical Nuclear Medicine Instrumentation: A Brief Review*. Departments of Medical Physics and Radiology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York. Doi: 10.2967/jnumed.107.050203 . *J Nucl Med*. 2008;49:1114-1131.
- [38] D.L. Bailey, K.P. Willowson, M. Bronzel, A.W.Kluge, S. Treutner, R. Bartz. Department of Nuclear Medicine, Royal North Shore Hospital, St Leonards, New South Wales, Australia.; Schoool of Physics, University of Sydney, Sydney, new South Wales, Austraiia; ABX – CRO GmbH, Dresden, Germany; Wilex AG, Munich, Germany *Quantitative imaging capability of ^{124}I with a time – of-flight PET/CT scanner*.
- [39] *User's Guide. PMOD Base Functionality (PBAS)*. V.3.4
- [40] P. Mancosu, R. Sghedoni, V. Bettinardi, F. Fioroni, M.A. Aquilina, E. Grassi, F. Fazio, G. Borasi, M.C. Gilardi, "4D-PET data sorting into different number of phases: a NEMA IQ phantom study," *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 670 10 (2009).
- [41] C. Brown, M.F. Dempsey, G. Gillen, A.T. Elliott, "Investigation of 18F-FDG 3D mode PET image quality versus acquisition time," *Nucl. Med. Commun.* 31, 254-259 (2010).
- [42] INTERNATIONAL. STANDARD. IEC. 61675-1. First edition. 1998-02. http://webstore.iec.ch/p-preview/info_iec61675-1%7Bed1.0%7Den.pdf. Consulta Internet : Julio 2014